

CAPTOPRIL IN DER THERAPIE DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ DES HUNDES

Peter Neuhofer

München 1987

Aus dem Service de Medecine der
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Vorstand: Prof. Dr. Robert Moraillon

angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. Jean Louis Pouchelon und Prof. Dr. Wilfried Kraft

vorgelegt über die Medizinische Tierklinik,
Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes
und der kleinen Haustiere sowie für Gerichtliche
Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

CAPTOPRIL IN DER THERAPIE DER
CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ DES HUNDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Peter Neuhofer
aus
Nürnberg

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Tag der Promotion: 27. Februar 1987

Zum Andenken an meine Großmutter
und meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	1
B.	LITERATUR	2
1.	Chronische Herzinsuffizienz	2
2.	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz:	
	Klassische Konzeption	5
2.1.	Aktivitätsverminderung	5
2.2.	Diätetische Maßnahmen	5
2.3.	Arzneimitteltherapie	6
2.3.1.	Herzglykoside	6
2.3.2.	Diuretika	9
3.	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz:	
	Neue Konzeption	11
3.1.	Vasodilatation	11
3.1.1.	Arterielle Gefäßerweiterung	12
3.1.2.	Venöse Gefäßerweiterung	13
3.1.3.	Arterielle und venöse Gefäßerweiterung	13
3.2.	Captopril	15
3.2. 1.	Strukturformel	15
3.2. 2.	Pharmakokinetik	15
3.2. 3.	Wirkungsmechanismus	16
3.2. 4.	Pharmakodynamik	18
3.2. 5.	Therapieversuche	19
3.2. 6.	Andere Vasodilatoren zum Vergleich	22
3.2. 7.	Therapieeffekte der Arzneimittel im Vergleich	27
3.2. 8.	Indikationen und Kontraindikationen	28
3.2. 9.	Nebenwirkungen	28
3.2.10.	Interaktionen mit anderen Medikamenten	29
3.2.11.	Handelspräparate und Dosierung	30

C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31
1.	Material und Methoden	31
1.1.	Material	31
1.1.1.	Auswahl der Population	31
1.1.2.	Protokollbogen	32
1.1.3.	Einteilung der Population	35
1.1.4.	Angewandte Medikamente	46
1.2.	Methodik	47
1.2.1.	Versuchsplanung	47
1.2.2.	Therapierichtlinien	49
1.2.3.	Gradeinstufung bei den Nachuntersuchungen	54
2.	Ergebnisse	55
2.1.	Gruppe A: Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörung	55
2.1.1.	Therapieerfolg mit Captopril und Diuretika bei nicht vorbehandelten Patienten	57
2.1.2.	Therapieerfolg mit Captopril und Diuretika bei Patienten mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuf- fizienz	61
2.1.3.	Therapieerfolg in der gesamten Gruppe A	64
2.1.4.	Therapiekontrolle	65
2.2.	Gruppe B: Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen	69
2.2.1.	Therapieerfolg der antiarrhythmischen und diuretischen Behandlung	69
2.2.2.	Therapieerfolg der Zusatzbehandlung mit Captopril	71
2.2.3.	Therapieerfolg der gesamten Behandlung in Gruppe B	79
2.2.4.	Therapiekontrolle	80
D.	DISKUSSION	85
E.	ZUSAMMENFASSUNG	95
F.	SUMMARY	96
H.	LITERATURVERZEICHNIS	97

ABKÜRZUNGEN

AV	atrioventrikulär
CE	Angiotensin-Converting-Enzym
ISDN	Isosorbiddinitrat
i.v.	intravenös
J	Jahre
K	(Herz-)Kammer
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KM	Kardiomegalie
l	Liter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
m	männlich
M	Monate
Mi	Mitralinsuffizienz
n	Anzahl der Fälle
ND	von franz. "nom déposé": Firmenname
NTG	Nitroglyzerin
NYHA	New York Heart Association
PAC	Plasmaaldosteronkonzentration
PRA	Plasmareninaktivität
RAA	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RS	Rhythmusstörung
SKT	Sinusknotentachykardie
SV-RS	supraventrikuläre Rhythmusstörung
SV+V-RS	supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörung
Ti	Trikuspidalinsuffizienz
VH	Vergrößerung der Herzsilhouette
VK	(Herz-) Vorkammer
V-RS	ventrikuläre Rhythmusstörung
w	weiblich
W	Wochen

A. EINLEITUNG

Die Bedeutung der Kardiologie in der Inneren Medizin des Hundes unterstreicht eine Studie von DETWEILER und PATTERSON (1965), in der von 4800 zufällig ausgewählten Hunden 11% als herzkrank identifiziert wurden (50).

In den vergangenen Jahren wurden in der Kardiologie im wesentlichen zwei Fortschritte erzielt: Einmal wurde dank der direkten bildlichen Darstellung des Herzens mittels Echokardiographie das Verständnis der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz, insbesondere des Inotropismus, verbessert. Zum anderen wurden mit der Entwicklung weiterer Vasodilatoren die Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz erweitert (Prinzip der Kreislaufentlastung). Daher muß die klassische Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (Prinzip der Kreislaufstimulation) überdacht und aktualisiert werden (17, 104, 139).

Bei der entlastenden Herzinsuffizienztherapie haben Vasodilatoren als zweite Säule neben den Diuretika in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und nehmen heute einen festen Platz in den Therapieplänen der chronischen Herzinsuffizienz ein (18).

Alle Vasodilatoren führen direkt oder indirekt zu einer Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Allein Captopril greift zusätzlich auf sinnvolle Weise in die Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz ein, indem es die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II blockiert (18, 151).

Das Ziel dieser Arbeit war die klinische Erprobung von Captopril, das bei herzinsuffizienten Hunden, die keine Rhythmusstörung aufwiesen, ohne gleichzeitige Herzglykosidgabe getestet werden sollte. Die Hunde dieser Gruppe, die mit Herzglykosiden vorbehandelt waren, sollten eine zusätzliche Information über die Wirkung von Captopril bei herzglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz geben. Bei herzinsuffizienten Hunden mit Rhythmusstörungen wurde nach primärer Behandlung der Rhythmusstörung untersucht, ob mit Captopril ein zusätzlicher Therapieerfolg erzielt werden kann.



B. LITERATUR

1. Chronische Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist die zunehmende Unfähigkeit des Herzens, eine den Gewebebedürfnissen an Sauerstoff und Nährstoffen entsprechende Schlagleistung zu gewährleisten (50, 89).

Die Schlagleistung des Herzens ist abhängig von vier Faktoren: Der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktionskraft und der Frequenz (104, 111, 125, 139, 154).

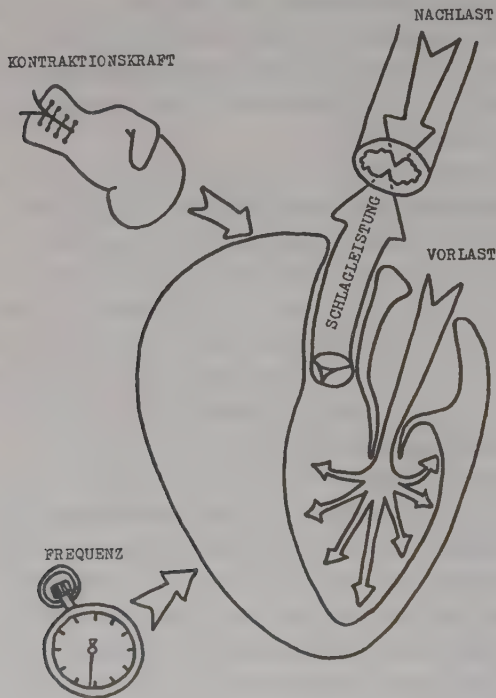


Abb. 1: Die vier Faktoren der Schlagleistung (104)

Dank bestimmter Regulationsmechanismen kann die Schlagleistung des Herzens bei Herzerkrankung dem peripheren Bedarf lange Zeit angepaßt bleiben, so daß noch keine Kreislaufinsuffizienz bestehen muß (100, 139).

Tabelle 1: Gegenüberstellung der vier Faktoren der Schlagleistung und der Kompensationsmechanismen bei chronischer Herzinsuffizienz

Die vier Faktoren der Schlagleistung	Kompensationsmechanismen	
	kardiale	extrakardiale
-----	-----	-----
Frequenz	Tachykardie	
Vorlast	Dilatation	Salz- und Wasserretention in der Niere
Nachlast	Hypertrophie	selektive periphere Vasokonstriktion
Kontraktilität	positive Inotropie	
-----	-----	-----

Zum kardiovaskulären Kompensationspotential gehören, wie in Tabelle 1 aufgelistet, die kardialen Kompensationsmechanismen (24, 34) Dilatation (56) und Hypertrophie (83) sowie Tachykardie (34, 72) und positive Inotropie (23, 34, 72, 83, 146) und die extrakardialen Kompensationsmechanismen (24, 34) selektive periphere Vasokonstriktion (95) und die Salz- und Wasserretention in der Niere (11, 32, 74).

Bei Herzinsuffizienz wird die Vorlast hauptsächlich über die Salz- und Wasserretention in der Niere erhöht. Dies stellt einen wesentlichen Adaptationsmechanismus dar. Die Erhöhung des enddiastolischen Volumens steigert direkt das Schlagvolumen (Frank-Starling-Mechanismus). Doch die Erhöhung der Vorlast führt all-

mählich zur Herzdilatation (138).

Die Nachlast steigt bei Herzinsuffizienz aufgrund der selektiven peripheren Vasokonstriktion (Sympathikusaktivierung) sowie der Salz- und Wasserretention in der Niere beträchtlich an. Der Herzmuskel hypertrophiert. Durch die Erhöhung der Nachlast, die eine genügende Gewebedurchblutung gewährleistet, vermindert sich jedoch ab einer bestimmten Schwelle direkt das Schlagvolumen (138).

Die Herzinsuffizienz manifestiert sich bei Überkompensation der Regulationsmechanismen (35, 41, 50, 56, 57, 58, 100, 101, 117, 120).

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird als Behandlung der pathologisch gesteigerten Kompensationsmechanismen verstanden (18, 104, 139, Abb. 2).

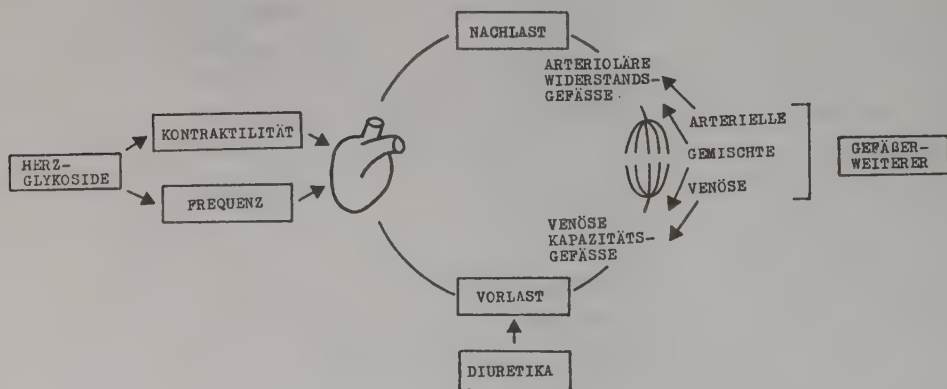


Abb 2: Regulation der Schlagleistung: Behandlung der Überkompensation (104)

Die Abbildung verdeutlicht die Angriffspunkte der verschiedenen Arzneimittel: Mit den Herzglykosiden soll die Kontraktionskraft erhöht und die Herzfrequenz vermindert werden. Die Nachlast soll durch arterielle Gefäßerweiterer und die Vorlast durch venöse Gefäßerweiterer und Diuretika erniedrigt werden. Gemischte, das heißt gleichzeitig arteriell und venös wirksame Gefäßerweiterer wirken auf Vor- und Nachlast.

2. THERAPIE DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ: KLASSISCHE KONZEPTION

2.1. Aktivitätsverminderung

Die Ruhigstellung senkt den arteriellen Lungenblutdruck und die zirkulierende Blutmenge. Dies ist bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz von entscheidender Bedeutung, und stellt die Basis einer sinnvollen Behandlung dar (19, 103, 120). Natürlich ist es schwierig, die Aktivität des Hundes auf ein gewisses Maß zu beschränken, dennoch versucht man vier Aktivitätsstufen, die den vier Graden der Herzinsuffizienz entsprechen, einzuhalten (50, 82; s. S. 49).

2.2. Diätetische Maßnahmen

Die Fütterung sollte gehaltvoll sein (Fleisch, wenig Ballast) und auf mehrmals täglich verteilt werden (97).

Insbesondere in den Graden III und IV muß Kochsalz reduziert werden (97).

Schwer herzkrankte Hunde zeigen nach hoher Zufuhr von Salz und Wasser akute Insuffizienzerscheinungen, während gesunde Hunde diese Belastung gut vertragen, denn sie scheiden das Wasser und das Salz schnell wieder aus. Die Salz- und Wasserretention vermehrt bei herzinsuffizienten Hunden das Blutvolumen und erschwert die Arbeitsbedingungen des Herzens (50, 82, 120).

2.3. Arzneimitteltherapie

2.3.1 Herzglykoside

2.3.1.1. Indikationen

Klassisch werden die Herzglykoside in allen Stadien der kongestiven Herzinsuffizienz angewendet, um exzessive Tachykardien zu vermindern, die Diastole zu verlängern, die Koronardurchblutung zu verbessern und letztlich den Sauerstoffverbrauch zu senken. Durch die erhöhte Myokardkontraktilität sollen das Schlagvolumen erhöht, das Ventrikelvolumen (diastolisch und systolisch) vermindert und schließlich der Sauerstoffverbrauch wieder herabgesetzt werden (28, 116).

Wenn es auch schwierig ist, ohne Spezialuntersuchungen festzustellen, ob Myokardhypokontraktilität bei einem herzinsuffizienten Patienten vorliegt, so kann doch allgemein eine Hypokontraktilität bei bereits länger andauernder kongestiver Herzinsuffizienz (dilatierter Ventrikel) angenommen werden (90). Daher stellen die Herzglykoside vielfach noch die Basistherapie der chronischen Herzinsuffizienz dar (19, 88).

Trotz Einführung zahlreicher Antiarrhythmika, die alle mehr oder weniger negativ inotrop sind, behalten die Herzglykoside eine große Bedeutung in der Therapie der Herzinsuffizienz mit supraventrikulären Rhythmusstörungen (negativ bathmotrope Wirkung auf Vorhofebene und negativ dromotrope Wirkung) (44, 86, 90, 105, 118). Über die Verminderung der Herzfrequenz sollen die diastolische Füllung und damit die Schlagleistung verbessert werden. Die supraventrikulären Rhythmusstörungen (Beispiel Vorhofflimmern) werden damit zwar nicht vollständig beseitigt, doch die ventrikuläre Frequenz wird meist unter Kontrolle gebracht (139).

2.3.1.2. Kritische Betrachtung

Zur Zeit wird der generelle Einsatz der Herzglykoside bei chronischer Herzinsuffizienz ernsthaft in Frage gestellt (49).

Die hohe Toxizität (20) und alternative Therapiemöglichkeiten haben die Diskussion um die Herzglykoside ausgelöst (123).

Echokardiographische Untersuchungen am Hund haben gezeigt, daß bei vielen durch Klappeninsuffizienz ausgelösten Herzinsuffizienzen keine oder nur eine geringe Verminderung der Myokardkontraktilität vorliegt (90, 93). Die Bedeutung dieser Erkenntnis wird klar, wenn man bedenkt, daß Klappeninsuffizienzen aufgrund von chronischer Fibrose beim Hund 72% aller erworbenen Herzkrankheiten ausmachen (50). Die Ursache der kongestiven Herzinsuffizienz ist also häufig nicht eine herabgesetzte Myokardkontraktilität, sondern zunächst die Regurgitation an der Mitralklappe und die damit gekoppelte Volumenüberlastung des linken Atriums.

Eine Myokardinsuffizienz entwickelt sich jedoch sekundär, vermutlich wegen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs aufgrund der Nachlast- und Frequenzerhöhung.

Aus einer Untersuchung am Menschen ist ersichtlich, daß ein beträchtlicher Teil der insuffizienten Herzen zuerst seine diastolische Reserve verbraucht, d.h. die Fähigkeit verliert, seine Muskelfasern zu dehnen, um so auf eine Erhöhung der Vorlast zu antworten, während die systolische Reserve weitgehend erhalten bleibt (45).

Verschiedene Tiermodelle, wie zum Beispiel Arteria subclavia - linkes Atrium- Shunt (85) oder künstlich angelegte Aorteninsuffizienz (13) bestätigen obige Untersuchungen.

In einer neueren dreimonatigen Studie am Hund mit Aorta- linkes Atrium-Shunt steigen die Schlagvolumina zusammen mit den enddiastolischen und endsystolischen Kammerdurchmessern in den ersten beiden Monaten an und bleiben dann gleich, die Parameter für Kontraktilität bleiben im ganzen Untersuchungszeitraum unverändert normal. Es wird also wiederum die diastolische Reserve zuerst verbraucht, während die systolische Reserve erhalten bleibt (12).

Alle diese Volumenüberlastungsversuche sind gute Modelle für die Mitralinsuffizienz des Hundes, bei der häufig die systolische Ventrikelfunktion erhalten bleibt. Die systematische Indikation der Herzglykoside bei Mitralinsuffizienz kann also in Frage gestellt werden, zumal bei AV-Klappeninsuffizienzen durch Erhöhung der Kontraktkraft die Regurgitation Richtung Vorhof und somit die Volumenüberlastung des betroffenen Vorhofs verstärkt wird.

Bei Herzinsuffizienzen ohne Mitralinsuffizienz, doch mit Sinusrhythmus und normaler Frequenz liegen keine Beweise vor, daß Herzglykoside die Ventrikelfunktion und die Hämodynamik entscheidend günstig beeinflussen (75, 105, 123).

In einer Studie zur Digoxinwirksamkeit bei Hunden mit idiopathischer kongestiver Herzinsuffizienz konnte nur bei vier von zehn Hunden eine positiv inotrope Wirkung bestätigt werden. Die Autoren folgerten, daß sich der negativ chronotrope Effekt des Digoxin bei den Hunden ohne positiv inotrope Herzwirkung nachteilig auswirken könnte (92).

Da Herzglykoside nur schwach positiv inotrop wirksam sind (14, 44), wird ihre Effektivität im Vergleich zu den Diuretika und den Vasodilatoren nur als schwach angesehen (118) bzw. ihre Langzeitkontraktilitätsverbesserung in Frage gestellt (43).

In einer Studie am Menschen mit chronischer kongestiver Herzinsuffizienz wurde nach Absetzen einer Herzglykosidlangzeittherapie keine Verschlechterung der Symptomatik festgestellt (84).

HAMLIN (1973) schreibt in seiner Studie an Hunden mit chronischer kongestiver Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus, daß die Hunde, die neben Ruhe, Salzrestriktion und Diuretika ein Placebo verordnet bekamen, länger lebten, als die, die mit Herzglykosiden behandelt wurden (77).

In einer anderen Untersuchung an herzinsuffizienten Menschen mit Sinusrhythmus wurde in einem Doppelblindversuch mit Digoxin versus Placebo in 44% von 25 der mit Digoxin behandelten Patienten keine klinische Verbesserung erzielt (106).

Als Erklärungsversuch für teilweises "Nichtwirken" von Herzglykosiden wird die Störung der intrazellulären Funktionen der Myokardzellen angegeben (92).

Der Sauerstoffverbrauch unter Herzglykosidtherapie soll gemäß der klassischen Konzeption aufgrund des verkleinerten Ventrikelvolumens (Schlagvolumenerhöhung) oder der Frequenzerniedrigung gesenkt werden. McINTOSH-BRIGHT (1983) spricht von Sauerstoffverbrauchssteigerung bei medikamentöser Kontraktilitätserhöhung (118).

DARKE (1984) ist der Meinung, daß bei kongestiver Herzinsuffizienz die Myokardkontraktilität bereits sehr stimuliert ist

(FRANK-STARLING-Mechanismus). Deshalb bedeutet für ihn eine weitere medikamentöse Kontraktilitätssteigerung bei bereits bestehender Hypoxie und verminderter Koronardurchblutung einen noch höheren Sauerstoffverbrauch (42).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es interessant wäre, den Grad der inotropen Herzreserve routinemäßig bei jedem Patienten festzustellen (Echokardiographie) und danach zu entscheiden, ob eine Herzglykosidtherapie durchgeführt werden soll (105), zumal wir weder über hämodynamische noch klinische Parameter verfügen, um einen Therapieerfolg mit Digitalis-Glykosiden mit hoher Sicherheit voraussagen zu können, außer bei der Tachyarrhythmia absoluta (49).

2.3.2. Diuretika

Die Diuretika erniedrigen die Vorlast (zum Teil auch die Nachlast), indem sie das Blutvolumen vermindern. Sie sind daher in allen Fällen der kongestiven Herzinsuffizienz Medikamente erster Wahl (19, 21, 49, 134).

2.3.2.1. Furosemid

Furosemid, ein Saluretikum, ist eines der stärksten und das am schnellsten wirkende Diuretikum (bei oraler Gabe maximale Wirkungsstärke nach eineinhalb bis zwei Stunden), doch die Wirkungsdauer ist kurz (bei oraler Gabe fünf bis sechs Stunden). Selbst in hohen therapeutischen Dosen ist Furosemid nicht nieren-toxisch, was bei älteren Hunden wichtig ist (50, 60).

Diuretika senken bei chronischer Verabfolgung den erhöhten Blutdruck über die Verminderung des peripheren Widerstandes (60). Ursache hierfür ist die verminderte Ansprechbarkeit der Gefäßwand auf pressorische Reize. Der molekulare Mechanismus der an der Gefäßmuskulatur direkt angreifenden Diuretika ist noch nicht geklärt. Die Vasodilatation der Lungengefäße, die bei Furosemid noch vor dem diuretischen Effekt eintritt, wirkt sich bei akutem Lungenödem besonders günstig aus (Mechanismus im Zusammenhang mit den Prostaglandinen) (61, 90).

2.3.2.2. Spironolakton/Thiazid

Ein mildes Diuretikum ist Aldactazine ND, das bisher (1985) in Deutschland noch nicht kommerzialisiert ist. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat aus Spironolakton und Thiazid.

Die Wirkung von Spironolakton setzt langsam am zweiten bis dritten Tag ein, erreicht ihr Maximum am fünften Tag und hält ziemlich lange (mindestens 24 Stunden) an. Die Wirkung von Thiazid beginnt nach etwa einer Stunde und dauert je nach Präparat acht bis 24 Stunden (50, 60). Beide zusammen gewährleisten eine kontinuierliche Diurese.

Die beiden Komponenten von Aldactazine ND wirken an zwei verschiedenen Orten des Nephrons. Spironolakton, leicht natriuretisch, wirkt hauptsächlich am distalen Tubulus und vermindert den durch Thiazid induzierten Kaliumverlust. Zusammen mit der Natriumrückresorptionshemmung von Thiazid am aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife ergibt das einen verstärkten natriuretischen Effekt. Der Hyperaldosteronismus bei chronischer Herzinsuffizienz wird dadurch noch verstärkt, doch der Aldosteronantagonist Spironolakton schwächt ihn wieder etwas ab. Außerdem wird durch Spironolakton der Kaliumbestand des Organismus im Gleichgewicht gehalten und somit die Verträglichkeit der Herzglykoside begünstigt (Hypokaliämie erhöht die Toxizität der Herzglykoside) (139, 156).

3. THERAPIE DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ: NEUE KONZEPTION

Auch die moderne Therapie fordert körperliche Ruhigstellung und Salzrestriktion, die zusammen mit den Diuretika die Volumenüberlastung reduzieren sollen.

Zusätzlich versucht man heute, die myokardiale Wandspannung, die exzessiven kardiovaskulären Reflexantworten und damit die Arbeitsbelastung des Herzens zu vermindern (104), anstatt das insuffiziente, überlastete und hypoxische Myokard zu noch härterer Arbeit zu veranlassen (100).

3.1. Vasodilatation

Die Vasodilatoren sind seit langem bekannt. Sie wurden beim Menschen hauptsächlich in der Hochdruck- und Angina pectoris-Behandlung angewandt.

Erst seit einigen Jahren kommen sie bei chronischer Herzinsuffizienz zum Einsatz.

Der erste Therapieversuch wurde mit Nitroglyzerin unternommen, um über eine venöse Gefäßerweiterung den Blutstau in der Lunge zu vermindern. Man kämpfte also gegen die Herzinsuffizienz stromaufwärts (138).

Im Jahre 1971 wurde die Anwendung arterieller Gefäßerweiterer vorgeschlagen, um die sogenannte Nachlast mit Hilfe des Alpha-Blockers Phentolamin zu vermindern, denn man zeigte, daß die Verminderung der arteriellen Gefäßwiderstände zu einer Erhöhung des Schlagvolumens führte (138).

Seitdem betrachten die Kardiologen die chronische Herzinsuffizienz nicht mehr als alleinige Schwäche der "Herzpumpe" und richten ihre Aufmerksamkeit auf die Wechselbeziehungen zwischen der Ventrikel- und Gefäßfunktion (22, 33, 67).

Man hat erkannt, daß die Erhöhung der Nachlast, die die chronische Herzinsuffizienz charakterisiert, ganz entscheidend dazu beiträgt, die Herzpumpe unter schadhafte Bedingungen arbeiten zu lassen. Anstatt jetzt zu versuchen, die Funktion der Pumpe selbst zu verbessern, scheint es vorteilhafter, sie unter besseren Arbeitsbedingungen pumpen zu lassen (9, 55, 62, 66, 111, 112, 147).

3.1.1. Arterielle Gefäßerweiterung

Bei normaler Ventrikelfunktion (gute Kontraktilität) erhöht die Verminderung der Nachlast nur wenig das Schlagvolumen, senkt durch die Gefäßerweiterung den arteriellen Blutdruck beträchtlich und führt so über die Barorezeptoren zur reflektorischen Tachykardie (138).

Im Gegensatz dazu erhöht sich bei Herzinsuffizienz (schlechte Kontraktilität) durch die Nachlastsenkung das Schlagvolumen beträchtlich (149), was bezüglich des Blutdruckes die Verminderung des peripheren Widerstandes auszugleichen scheint. Der Blutdruck bleibt in etwa gleich oder sinkt nur geringgradig (102). Die endsystolischen und enddiastolischen Blutvolumina werden vermindert. Dadurch wird die myokardiale Wandspannung und der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt. Die Myokardinsuffizienz ist daher eine Indikation für arterielle Gefäßerweiterer (90).

Eine besondere Indikation für arterielle Vasodilatoren stellt die kongestive Herzinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz dar. Arterielle Gefäßerweiterer vermindern den systolischen intraventrikulären Blutdruck, so daß der systolische Druckgradient zwischen Kammer und Vorhof fällt. Da sie außerdem die enddiastolische Ventrikelgröße herabsetzen, verkleinern sie so auch die anatomische Öffnung zwischen Kammer und Vorhof. Ergebnis ist eine geringere Regurgitation und bessere Vorhofentlastung (90, 91).

Ähnlich kann bei der Aorteninsuffizienz und beim Links- Rechts-Shunt argumentiert werden (17, 90).

Da der chirurgische Herzklappenersatz bei Hunden technisch nicht durchführbar ist, sind die arteriellen Gefäßerweiterer das einzige Mittel, das Ausmaß der Regurgitation zu vermindern (90).

Die gesteigerte Herzleistung erhöht die Gewebedurchblutung (einschließlich die der Niere), und das Allgemeinbefinden des Patienten verbessert sich. Da die Krankheitsentwicklung langsam und die Myokardkontraktilität häufig normal sind, wird durch die arterielle Gefäßerweiterung eine Lebensverlängerung erwartet (90).

Der Lungenblutdruck wird kaum beeinflusst (129).

3.1.2. Venöse Gefäßerweiterung

Bei normaler Ventrikelfunktion wird durch geringe Verminderung der Vorlast die Schlagleistung ganz entscheidend gesenkt, denn das Herz arbeitet im Bereich einer stark ansteigenden STARLING-Kurve (138).

Bei Herzinsuffizienz ist die STARLING-Kurve sehr flach, so daß eine selbst stark verminderte Vorlast die Schlagleistung nicht wesentlich erniedrigen kann (11).

Venöse Gefäßerweiterer ergeben ebenso deutliche Ergebnisse wie die Diuretika, nur über einen anderen Mechanismus. Sie erhöhen das systemische Gefäßvolumen, erniedrigen den venösen Blutdruck und vermindern den venösen Rückstrom, indem peripher Blut gespeichert wird (90).

Bei Linksherzinsuffizienz werden der Lungenstau bzw. das Lungenödem beseitigt bzw. abgeschwächt, indem der arterielle Blutdruck in der Lunge und die Füllungsdrücke im linken Ventrikel sinken (149). Das Sauerstoffangebot der Lunge erhöht sich, die myokardiale Durchblutung verbessert sich und der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels sinkt (54).

Bei Rechtsherzinsuffizienz verringern die venösen Gefäßerweiterer über die Herabsetzung des systemischen venösen Blutdrucks die Ödem- und Aszitesbildung (90, 138).

Die Auswirkung auf den systemischen arteriellen Gefäßwiderstand ist gering (129). Trotzdem scheint die Mitralinsuffizienz auch positiv beeinflusst zu werden (17).

3.1.3. Gemischte (arterielle und venöse) Gefäßerweiterung

Bei normaler Ventrikelfunktion wird das Schlagvolumen durch die arterielle Gefäßweitstellung nur unmerklich angehoben, so daß der Effekt der venösen Gefäßerweiterung letzten Endes für die Verminderung des Schlagvolumens verantwortlich ist (Umkehrung des FRANK-STARLING-Mechanismus) (8, 138).

Bei Herzinsuffizienz ist das umgekehrt: Die Schlagvolumenzunahme wird durch die arterielle Gefäßerweiterung bestimmt. Folglich ist die Verminderung der Nachlast hier wichtiger als die Erniedrigung der Vorlast (69, 138).

Bei chronischer Herzinsuffizienz sinkt die Schlagleistung und steigt der Sympathikotonus, der die Gefäße auf der arteriellen und venösen Seite eng stellt. Dadurch wird zwar der Blutdruck auf einem akzeptablen Niveau gehalten, doch werden generell die Gefäßwiderstände erhöht, die, wenn sie ein zu hohes Niveau erreichen, direkt zur Erniedrigung der Schlagleistung beitragen. Zu einem bestimmten Zeitpunkt schießt also die sympathische Reaktion über ihr Korrekturziel hinaus. Die gefäßerweiternde Behandlung bietet sich an, diese exzessiven Reaktionen zu unterbrechen. Die systolischen und diastolischen Drucke im linken und rechten Herzen werden vermindert (129), damit sinken die Vor- und Nachlast. Das Myokard wird entlastet und verbraucht weniger Sauerstoff (55).

3.2. Captopril

3.2.1. Strukturformel

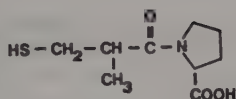


Abb. 3

D-3-Merkapto -2-Methylpropionyl-L-prolin = SQ 14.225 (151).

Captopril ist der erste oral wirksame Inhibitor des Angiotensin-Converting-Enzyms, der im Jahr 1975 synthetisiert worden ist.

3.2.2. Pharmakokinetik

Beim Menschen wird mehr als 70% der verabreichten oralen Captoprildosis im nüchternen Zustand resorbiert. Nach Nahrungsaufnahme kann die Resorption um 30-40% reduziert sein (46).

Die Resorption erfolgt schnell (31). Plasmaspitzenkonzentrationen werden 30-90 Minuten nach der Applikation erreicht (99).

Obwohl Captopril etwa zu 30% an die Plasmaproteine gebunden wird, erfolgt eine schnelle Verteilung in den Körpergeweben, ausgenommen im zentralen Nervensystem (157).

Die pharmakokinetische Halbwertszeit beträgt ca. 1,8 Stunden. Die pharmakodynamische (klinische) Halbwertszeit dauert beim Menschen 12 Stunden und mehr (159), beim Hund werden 8 Stunden angegeben (90).

Captopril entfaltet unverändert seine Wirkung (151).

Die Ausscheidung der Ausgangssubstanz (35%) und seiner Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Niere (46, 144). Daher ist bei Niereninsuffizienz die Dosis zu reduzieren.

3.2.3. Wirkungsmechanismus

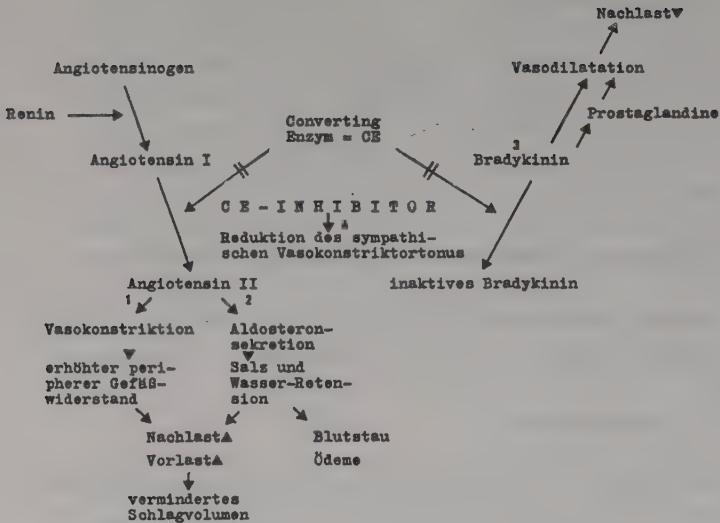


Abb. 4: Wirkungsmechanismus des CE-Inhibitors Captopril

Captopril hemmt kompetitiv das Angiotensin-Converting-Enzym (CE), das die Umwandlung des Angiotensin I (inaktives Dekapeptid) in das Angiotensin II (aktives Oktapeptid) katalysiert (31, 86).

Der Blutspiegel von Angiotensin II ist bei Herzinsuffizienz deutlich erhöht und scheint wesentlich (18) an der Verstärkung des peripheren Gefäßwiderstandes bei Herzinsuffizienz beteiligt zu sein (40). Durch die Verminderung der Angiotensin II-Bildung, wird das pressorische Renin-Angiotensin-System neutralisiert (s. Abb. 3, Ziffer 1; 60).

Außerdem ist Angiotensin II ein bedeutender Stimulator für die Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde (96). Wiederum durch die Verminderung der Angiotensin II-Bildung wird weniger Aldosteron freigesetzt und so die Natrium- und Wasserrückresorption vermindert (s. Abb. 3, Ziffer 2; 151).

Angiotensin II trägt auch durch eine besonders starke arterielle Nierengefäßkonstriktion zur Erhöhung des zirkulierenden Blutvolumens bei (32, 129). Zusätzlich wird noch von einer direkten intrarenalen Aktion berichtet, die zur Salzretention führen soll (115).

Schließlich soll Captopril das durch Angiotensin II stimulierte Durstgefühl vermindern (96).

Das Renin-Angiotensin-System spielt eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Homöostase. Es schießt bei der Herzinsuffizienz über seine physiologischen Grenzen hinaus. Die CE-Inhibitoren greifen, im Gegensatz zu den Diuretika und den anderen bisher bekannten Vasodilatoren, direkt in diesen Pathomechanismus ein (142, 151). Dies wird in einer Studie bestätigt, aus der folgendes hervorgeht: Bei der Herzinsuffizienz des Hundes steigt die Plasmaaldosteronkonzentration (PAC) vermutlich durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems an. Dieser Anstieg steht in einer direkten Beziehung zum klinischen Status (Herzinsuffizienzgrade I-IV) des Patienten. Eine Behandlung mit Captopril vermindert die PAC, während bei der Behandlung mit Hydralazin (überwiegend arterieller Gefäßerweiterer) die PAC ansteigt (96).

Das Converting-Enzym ist identisch mit der Kinase II, die den Abbau gefäßerweiternder Kinine katalysiert.

Die Kinase-II-Hemmung reichert vasodilatatorisch wirksames Bradykinin an (s. Abb. 3, Ziffer 3). In einer Studie am Hund wird von erhöhter Natrium-Ausscheidung durch Bradykinin bedingte Nierengefäßerweiterung berichtet (51).

Bradykinin soll weiterhin eine vermehrte Freisetzung der gefäßwirksamen Prostaglandine bewirken (157).

Versuche in vitro deuten darauf hin, daß Captopril auch direkt die endogene Prostaglandinsynthese stimuliert (129, 143).

Die Vorbehandlung der Patienten mit Indomethazin (Prostaglandin-inhibitor) schwächt die Antwort auf Captopril ab (152).

Die Bedeutung des Kinin-Prostaglandin-Systems ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (110, 115, 128, 129).

Es gibt Hinweise darauf, daß Captopril mit peripheren adrenergen Neuroeffektormechanismen interferiert und es auf diesem Weg zu einer Reduktion des sympathischen Vasokonstriktortonus kommt (s. Abb. 3, Ziffer 4; 29, 36, 87, 129, 143).

Die Hauptwirkung scheint von einer verminderten Plasmaangiotensin-II-Konzentration auszugehen (109, 145).

3.2.4. Pharmakodynamik

Bei kongestiver Herzinsuffizienz wird durch die verminderte Angiotensin-II-Blutkonzentration der periphere Gefäßwiderstand gesenkt (54), wobei die arterioläre Dilatation stärker als die venöse ausgeprägt ist (18). Andere Autoren sprechen von stärkerer venöser Gefäßerweiterung, was sie auf die Wirkung von Bradykinin und einen verminderten Sympathikotonus zurückführen (1, 7, 113). Der linksventrikuläre Füllungsdruck fällt deutlich ab (6), was zu einer Herabsetzung des linksventrikulären Volumens führt (113). Es wird von einer Verminderung des Lungengefäßwiderstandes berichtet (143), was bisher nur von Furosemid bekannt war, doch dieser Effekt wird nur bei Patienten mit erhöhter Nachlast beobachtet (141). Das Schlagvolumen steigt meist mehr oder weniger deutlich an (6, 47, 98 128).

Studien, die Captopril mit Hydralazin (vorwiegend arterieller Gefäßerweiterer) und Prazosin (arterieller und venöser Gefäßerweiterer) vergleichen, zeigen, daß Captopril ähnlich wie die anderen Vasodilatoren die Schlagleistung erhöht, doch einen günstigeren Effekt auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch hat (27, 143).

Eine geringe chronotrop negative Wirkung (5, 7), die bei Langzeittherapie wieder zu verschwinden scheint (143), soll das Ansteigen der Schlagleistung zunächst etwas abschwächen (129). Da viele chronisch herzinsuffiziente Patienten aufgrund der Kompensationsmechanismen eine erhöhte Herzfrequenz haben, könnte die Verbesserung peripherer hämodynamischer Parameter eine erhöhte Schlagleistung und der daher niedrigere Sympathikotonus die anfängliche Herzfrequenzerniedrigung erklären (143).

Für das Ausbleiben einer Reflextachykardie durch ein Abfallen des mittleren arteriellen Blutdruckes gibt es mehrere Erklärungsver-

suche: Eine gleichzeitig induzierte Venendilatation (151, 157), eine Dämpfung der Baroreflexfunktion ("Neueinstellung" = resetting der Barorezeptoren durch Anreicherung von Kininen) (81) und/oder eine Beeinflussung des parasympathischen Nervensystems (157).

Langzeitstudien fanden meist eine verbesserte Nierenfunktion (143). Die renale Durchblutung und das Glomerulumfiltrat steigen an, wobei die Filtrationsfraktion erniedrigt wird (52).

Durch die geringere Aldosteronfreisetzung werden mehr Salz und Wasser ausgeschieden. Der Stau im kleinen und im großen Kreislauf wird vermindert, Lungenödem und Aszites schwächen sich ab (30). Beim Menschen bessert sich das subjektive Befinden, und die körperliche Belastbarkeit nimmt zu (98), was auf eine bessere Skelettmuskeldurchblutung zurückgeführt wird (38).

3.2.5. Therapieversuche

Bei 13 Kurzzeituntersuchungen an insgesamt 245 chronisch herzinsuffizienten Menschen werden Verbesserungen hämodynamischer Parameter innerhalb von Stunden bis Tagen nachgewiesen (1, 3, 6, 7, 31, 32, 39, 102, 108, 113, 126, 127, 155).

Die körperliche Belastungsfähigkeit und der Herzinsuffizienzgrad verbessern sich jedoch erst nach etwa einer Woche (6, 39, 155). Zahlreiche Langzeituntersuchungen (open trials) zeigen ebenfalls Verbesserungen hämodynamischer Parameter, und zusätzlich wird von erhöhter körperlicher Belastungsfähigkeit, Herzinsuffizienzgradverbesserung und/oder subjektiver Erleichterung der Patienten berichtet (38, 39, 113, 126, 155).

In Tabelle 2 auf Seite 21 sind neun Langzeitstudien (open trials) an herzoglykosidrefraktären chronisch herzinsuffizienten Patienten zusammengefaßt, aus denen die einzelnen durchschnittlichen Herzinsuffizienzgradverbesserungen hervorgehen.

Die Ernsthaftigkeit der chronischen Herzinsuffizienz und die Einbeziehung von chronischen Herzinsuffizienzen in die Patientenpopulationen, die auf Herzglykoside, Diuretika und teilweise auch auf andere Gefäßerweiterer wie Nitrate, Hydralazin und Prazosin refraktär waren und sich in der Regel stetig verschlechterten, haben die Untersucher dazu veranlaßt, auf Placebokontrollen zu

verzichteten (143).

Nur KRAMER (1983) weist an 16 Patienten eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit in einem dreimonatigen Doppelblindversuch mit Placebokontrolle nach. Vier von acht Patienten, die das Placebo bekamen, starben (98).

Tabelle 2: Langzeitstudien über Captopril in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz des Menschen

Autor	Patienten- zahl	tägliche Dosis	auf klass. Therapie refraktäre Herz- insuffizienz	Überwachungs- zeitraum	Verbesserung hämodynamischer Parameter	erhöhte körperliche Belastungs- fähigkeit	durchschnittliche Herzinsuffizienz- gradverbesserung
ALLAL (1984) (3)	10	75-300 mg	+	2 M	+		4,0 → 2,3
ABINADER (1983) (1)	10	40-300 mg	+	6 M			3,9 → 2,2
MASSIE (1984) (114)	15	75-300 mg	+	19 +/- 8 M	+	+	3,0 → 2,0
CHARBONNIER (1984) (26)	21	75-300 mg	+	16 +/- 8 M	+		3,7 → 2,5
DZAU (1980) (47)	7	75-450 mg	+	6-7 M	+		4,0 → 2,1
AWAN (1982) (5)	9	75-450 mg	+	6 M	+	+	3,7 → 2,3
LEVINE (1982) (108)	12	75-450 mg	+	2 M		+	3,3 → 2,2
AWAN (1982) (7)	9	75-450 mg	+	6 M	+	+	3,7 → 2,3
AWAN (1981) (6)	10	75-450 mg	+	1 W	+	+	3,6 → 2,2

tägliche Dosis: die individuelle Doseinstellung erfolgt in der Regel mit Hilfe hämodynamischer Messungen;
auf klassische Therapie refraktäre Herzinsuffizienz: auf klassische Therapie mit Herzglykosiden und Diuretika refraktäre
Herzinsuffizienz;
Überwachungszeitraum der Zusatztherapie mit Captopril in W = Wochen oder M = Monaten;
Herzinsuffizienzgradverbesserung in NYHA-Klassen.

3.2.6. Andere Vasodilatoren zum Vergleich

3.2.6.1. Kalziumantagonisten

Bei den Kalziumantagonisten wie Nifedipin, Verapamil und Diltiazem liegt vom Wirkungsmechanismus her ein negativ inotroper Effekt nahe und ist für einzelne Präparate auch nachgewiesen (48, 54, 119, 133).

Nifedipin scheint bei Herzinsuffizienz interessant zu sein, weitere Untersuchungen sind jedoch abzuwarten (122).

3.2.6.2. Alpha-Rezeptoren-Blocker

Labetalol hat zusätzlich Beta-Rezeptoren-blockierende Eigenschaften mit negativ inotropem Effekt am Myokard, weshalb es sich bei der Herzinsuffizienz kaum eignet (54).

Phenoxybenzamin wird in der Humanmedizin wegen unerwünschter Nebenwirkungen nur bei speziellen Formen der Hypertonie, insbesondere beim Phäochromozytom verwendet (54).

Phentolamin hat eine ausgeglichene Wirkung auf Venen und Arteriolen mit leichter Prädominanz der Wirkung auf Arteriolen (90). Phentolamin kann zwar oral eingesetzt werden (71), doch eine beträchtliche Tachyphylaxie zwingt zur raschen Dosissteigerung, was die relativ häufig auftretenden Nebenwirkungen weiter verstärkt. Die bedeutendste Nebenwirkung ist die Tachykardie (18).

Prazosin stellt sowohl die systemischen venösen Kapazitätsgefäße, als auch die arteriolen Widerstandsgefäße weit, wobei im allgemeinen keine Tachykardie beobachtet wird (18, 90).

Beim Menschen verringern sich die Stauungserscheinungen und das Schlagvolumen erhöht sich (4). Prazosin wird bei chronischer kongestiver refraktärer Herzinsuffizienz (4, 8, 70), insbesondere mit Mitralinsuffizienz (23) empfohlen. Bei abruptem Therapieabbruch tritt keine sofortige Verschlimmerung ein (10).

Der entscheidende Nachteil von Prazosin ist die Wirkungsabnahme in der Langzeitbehandlung. Die gefäßweitstellende Wirkung von

Prazosin soll dabei durch die von Angiotensin II vermittelte Vasokonstriktion allmählich aufgehoben werden (86). Toleranzentwicklung nach drei Monaten wurde vielfach nachgewiesen. Sie zeichnet sich jedoch meist bereits nach ein bis zwei Monaten ab (54, 129). Bei der Anwendung in Maisons Alfort wurden besonders im oberen Dosisbereich Synkopen beobachtet (139). Der akute Niederdruckeffekt von Prazosin ist stark (54). Renin wird durch den hypotensiven Effekt nicht freigesetzt, doch wurde bei chronischer Anwendung Flüssigkeitsretention festgestellt (10,90, 129).

Die maximale Dosierung beim Hund ist 0,5 mg/kg KGW und Tag, die man durch eine stufenweise Erhöhung von 0,1 mg/kg KGW ausgehend erreicht. Die Applikation erfolgt auf zwei bis dreimal pro Tag verteilt (139).

Trimazosin steht noch in Erprobung (54). Es entspricht in etwa dem Prazosin (136).

3.2.6.3. Direkte Gefäßerweiterer

Na-Nitroprussid ist ein zugleich arteriell und venös wirksamer Vasodilatator, der nur i.v. gegeben werden kann (54). Da er außerdem eine ultrakurze Halbwertszeit hat, ist sein Gebrauch auf akute Herzinsuffizienz beschränkt (18). Trotz der allgemein besseren Steuerbarkeit bei i.v. Gabe besteht bei Na-Nitroprussid aufgrund seiner Wirkungsstärke und geringen therapeutischen Breite ständige Hypotensionsgefahr. Bei hoher Dosierung oder längerer Gabe können durch seinen Abbau im Körper zu Zyanid und Thiozyanid Vergiftungserscheinungen auftreten (90).

Isosorbiddinitrat (ISDN) ist ein starker venöser und ein milder arteriöler Gefäßerweiterer. Die Vorlast wird wesentlich stärker gesenkt als die Nachlast, wobei das Schlagvolumen nicht wesentlich beeinflusst wird (90, 111).

Beim Menschen wird das Präparat hauptsächlich zur Angina pectoris-Prophylaxe verwendet (60). Bei der chronischen Herzinsuffizienz wird mit einem akuten (20) und bei niedrigen Dosen auch mit einem langfristigen Therapieerfolg gerechnet (64, 79). Bei höheren Dosen beurteilt man die Toleranzentwicklung unter Lang-

zeitmedikation unterschiedlich (2, 79).

Beim Hund gibt man die "Retardform" oral in einer Dosierung von 1-2 mg/kg KGW und Tag auf zweimal, um bei Linksherzinsuffizienz den Lungenhochdruck zu vermindern (16, 139, 160).

Nitroglyzerin (NTG) stellt die peripheren Gefäße hauptsächlich auf der venösen Seite weit. Neben den systemischen Venen werden auch die Herzkranzgefäße erweitert (18).

Die Entzugerscheinungen von Arbeitern in Munitionsfabriken an den Wochenenden und in den Ferien sind bekannt. Bei den angewandten therapeutischen Dosen scheint die Abhängigkeitsbildung jedoch unwahrscheinlich (2). Die sehr kurze Halbwertszeit macht NTG besonders bei oraler Gabe relativ uninteressant für die Langzeitbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz (90, 160). Beim Menschen wird das Nitrat zur Angina pectoris-Behandlung gegeben (60).

Beim Hund kann NTG in der Kurzzeittherapie der Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem eingesetzt werden (139).

Man trägt 0,5-2 cm der 2%igen Creme, je nach Wirkung, ca. alle vier Stunden auf die unbehaarte Haut auf (Schutzhandschuhe!). Am besten bringt man die Creme am Ohr auf, da sie der Hund dort nicht ablecken kann (90, 139).

Hydralazin und Dihydralazin sind pharmakologisch und klinisch weitgehend äquivalent. Hydralazin ist der bisher einzige Vasodilatator, der in der Veterinärmedizin klinisch getestet wurde (90).

Aufgrund seiner Fähigkeit, den peripheren Gefäßwiderstand zu vermindern (90, 95), ohne den venösen Rückstrom herabzusetzen, ist Hydralazin bei Herzinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz indiziert (73, 148), insbesondere wenn die Myokardkontraktilität normal ist (80, 91, 94).

In der Humanmedizin wird von Besserung (subjektive Belastbarkeit, hämodynamische Parameter) bei Herzglykosid/Diuretika-refraktärer schwerer Herzinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz berichtet, wenn Hydralazin zusammen mit ISDN gegeben wurde. Diese Besserung ist über Wochen und Monate bestätigt (19, 23, 54, 79, 129).

Die Effektivität von Hydralazin wurde auch bei Hunden mit kongestiver Herzinsuffizienz und Myokardschaden gezeigt (95).

Die bedeutendste Nebenwirkung ist die positiv chronotrope Wirkung. Eine hohe Herzfrequenz erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Die Folge ist chronische Myokardhypoxie, die als ein Hauptfaktor für das Fortschreiten von Myokardinsuffizienz gilt (95).

Bei Arrhythmien ist Vorsicht geboten, da Hydralazin eine leicht positiv bathmotrope Wirkung besitzt (90).

Hydralazin stimuliert über die arterioläre Dilatation (Blutdrucksenkung) das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das über die erhöhte Natrium- und Wasserretention die Vorlast erhöht (129). Daher sollte Hydralazin bei Stauungen im Lungenkreislauf zusammen mit einem Nitratderivat angewendet werden. Wenn kein Lungenödem vorliegt, genügt in der Regel die Zugabe eines Diuretikums (96). In Untersuchungen am Menschen wird berichtet, daß die Kurzzeiteffekte schwer voraussagbar sind, da sowohl die notwendigen Dosen, als auch die hämodynamischen Antworten sehr schwanken; zudem ist selbst bei guter Kurzzeitwirkung die Langzeitwirkung unsicher (129). CONRADSON (37) bestätigt im Gegensatz zu FRANCIOSA (65) die Langzeitwirkung.

Man beginnt beim Hund mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW auf zweimal pro Tag. Die Dosis kann bis zu 3 mg/kg KGW gesteigert werden. Die Dosissteigerung ist jedoch sorgfältig vorzunehmen, um Hypotension mit Schwäche und Ohnmacht zu vermeiden (94).

3.2.6.4. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

Enalapril befindet sich noch in Erprobung. Die bisherigen Ergebnisse bei chronischer Herzinsuffizienz entsprechen weitgehend denen des Captopril (54). Enalapril soll weniger Nebenwirkungen haben und etwas länger wirken (30, 86).

3.2.6.5. Bewertung

Die beiden einzigen Vasodilatoren, die in der Kurz- und Langzeittherapie eindeutige hämodynamische und klinische Besserung bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz gebracht haben, wobei die Nebenwirkungen akzeptabel und die Toleranzentwicklung ungewöhnlich waren, sind oral verabreichtes Isosorbiddinitrat (63, 64, 107, 130) und Captopril (3, 98). PACKER (1984) nennt sie Vasodilatoren erster Wahl (129).

Eine klinische Verschlechterung bei abruptem Nitrattherapiestop (160) wird bei Captopril nicht in gleichem Ausmaß beobachtet (86, 124, 158).

Die Wirkungsstärke der Nitrate scheint geringer zu sein als die des Captopril, was sich vermutlich durch den direkten Eingriff des Captopril in den Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz erklärt (129).

Vasodilatoren zweiter Wahl nennt PACKER (1984) Substanzen, die zwar hämodynamische und klinische Besserung in der Kurzzeittherapie ergaben, die jedoch in der Langzeittherapie oft nicht bestätigt werden konnte, sei es aufgrund von Toleranzentwicklung (Prazosin) oder Nebenwirkungen (Hydralazin, Tachykardie) (129).

Es wird empfohlen, die Vasodilatoren erster Wahl ohne vorherige hämodynamische Messungen und ohne Bestimmung der Plasmareninaktivität bzw. der Katecholaminblutkonzentration einzusetzen, wobei der Converting-Enzym-Hemmer Captopril zur Zeit am interessantesten zu sein scheint (59, 129, 131).

Die Converting-Enzym-Hemmer sind die einzigen Vasodilatoren, die bei Langzeitbehandlung im Gegensatz zu den anderen bisher bekannten Vasodilatoren (Nitrate, Prazosin, Hydralazin usw.) nicht zu einer Flüssigkeitsretention führen (1, 3, 6, 18, 114).

3.2.7. Therapieeffekte der Arzneimittel im Vergleich

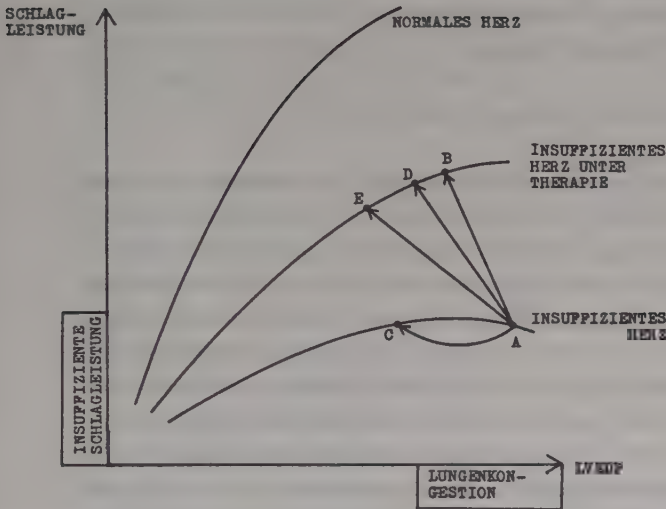


Abb. 5: Beziehungen zwischen der Schlagleistung und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) bei normalem, bei insuffizientem Herz und bei insuffizientem Herz unter Therapie (138, 150).

Der Punkt A zeigt die Situation eines Patienten mit Herzinsuffizienz: Husten, Dyspnoe (Lungenkongestion) und allgemeine Schwäche (insuffiziente Schlagleistung).

Die Applikation von Herzglykosiden führt den Patienten zum Punkt B: Die Schlagleistung ist erhöht, doch der linksventrikuläre enddiastolische Druck ist nur geringgradig verändert.

Die Anwendung eines venösen Gefäßerweiterers oder eines Diuretikums führt den Patienten zum Punkt C: die Schlagleistung ist kaum verändert, doch die Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes vermindert die Lungenkongestion.

Die Gabe eines arteriellen Gefäßerweiterers führt den Patienten

zum Punkt D: im wesentlichen wird damit die Schlagleistung erhöht.

Der gleichzeitig arteriell und venös wirksame Gefäßerweiterer (Beispiele: Prazosin, Captopril) führt den Patienten zum Punkt E: die Schlagleistung ist erhöht und der linksventrikuläre enddiastolische Druck vermindert.

3.2.8. Indikationen und Kontraindikationen

Der systematische Einsatz des Converting-Enzym-Hemmers Captopril bei der chronischen Herzinsuffizienz scheint gerechtfertigt zu sein (86), wobei eine klinische Verbesserung nicht nur im Stadium IV, sondern auch in den Stadien II und III erwartet werden kann (33). Kontraindikationen für die gefäßerweiternde Therapie sind valvuläre Stenosen und ein normaler oder tiefer linksventrikulärer Füllungsdruck (8). Bei hypotonen Zuständen sind Vasodilatoren insbesondere bei ambulanten Patienten kontraindiziert, da ein weiterer Abfall des Blutdruckes beim Menschen vorab von Seiten der Koronardurchblutung nicht toleriert wird (54). Beim Hund gelten Synkopen als Alarmsignal für zu niedrigen Blutdruck (139).

3.2.9. Nebenwirkungen

Beim Menschen wird in 50% der Fälle zu Beginn der Behandlung Hypotonie beobachtet, insbesondere wenn gleichzeitig Diuretika appliziert werden, doch das führt selten zu Schwindel oder Synkopen (102, 157). Außerdem erreicht der Blutdruck in der Langzeitbehandlung in etwa wieder seinen Ausgangswert (143).

Bei Anwendung des Medikamentes im oberen Dosisbereich wird beim Menschen in 7% der Fälle ein makulöses oder urtikarielles Exanthem beobachtet (151).

Eine Störung der Geschmacksempfindung (3%) mit einer Senkung des Appetits wird bei der angegebenen Dosierung kaum noch beobachtet. Die Haut- und Geschmacksbeeinträchtigungen verschwinden bei Aussetzen der Therapie oder in manchen Fällen auch bei alleiniger Verminderung der Dosis (143).

Bei normaler Nierenfunktion und angegebener niedriger Captoprildosis wird die Häufigkeit einer Proteinurie beim Menschen (1,1%)

als klinisch unbedeutend angesehen (151).

Bei normaler Nierenfunktion und Fehlen von kollagenen vaskulären Erkrankungen (Lupus erythematoses, Sklerodermie) kann unter den angegebenen Dosen das Risiko des Auftretens einer Neutropenie (0,02%) als vernachlässigbar gering angesehen werden (18, 151).

Beim trächtigen Kaninchen wird von einer Abnahme der uteroplazentalen Durchblutung und einer Erhöhung der fetalen Mortalität berichtet (53, 135).

3.2.10. Interaktionen mit anderen Medikamenten

In Gegenwart nichtsteroidaler Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon und Indomethazin (Prostaglandinsynthesehemmer) kann es zu einer Abschwächung des antihypertensiven Effektes von Captopril kommen (153).

Der Kalium-Blutspiegel steigt unter Captopriltherapie leicht an (157). Daher ist bei Kaliumgabe und Anwendung von Kalium-sparenden Diuretika Vorsicht geboten.

Die Diuretika erniedrigen bei der chronischen Herzinsuffizienz die Vorlast, indem sie das zirkulierende Blutvolumen vermindern. Das bedeutet eine direkte Entlastung des Herzens. Das verkleinerte Blutvolumen erhöht jedoch über eine geringere Nierendurchblutung die Plasmapareninaktivität. Das somit aktivierte Renin-Angiotensin-System arbeitet der Volumenentlastung durch die Diuretika entgegen. Von den heute bekannten Vasodilatoren können nur die Converting-Enzym-Hemmer in diesen körpereigenen Regulationsmechanismus eingreifen bzw. ihn weitgehend stoppen (96).

Es wurde gezeigt, daß durch die erhöhte Plasmaparenin-Aktivität die Converting-Enzym-Hemmer besonders wirkungsvoll sind. CAHN (1984) schreibt: "Die Kombinationstherapie Converting-Enzym-Hemmer/Diuretika macht das Blutdruckregulationssystem mehr reninabhängig, so daß es besser auf Arzneimittel reagiert, die direkt in das Renin-Angiotensin-System eingreifen." Dieser Effekt tritt sehr schnell auf (ein Tag) (25).

3.2.11. Handelspräparate und Dosierung

Die Handelspräparate in Deutschland heißen Lopirin R und Tenso-bon R. Captopril wird bei der chronischen refraktären Herzinsuffizienz des Menschen von 75 mg (= 1 mg/kg KGW) bis zu einer maximalen Dosis von 150 mg dreimal täglich (= 6mg/kg KGW) je nach Wirkung gegeben. Jedoch auch Dosierungen von 6,25 mg dreimal täglich (= 0,25 mg/kg KGW) sollen bei einigen Patienten erfolgreich gewesen sein (s. Tab. 2, S. 21; 143, 157). Beim Hund wird Captopril in einer Dosierung von 1-2 mg/kg KGW und Tag auf zweimal verteilt verwendet, wobei immer mit der unteren Dosierung begonnen wird (139).

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. MATERIAL UND METHODEN

Der praktische Teil der Arbeit wurde an der École Nationale Vétérinaire D'Alfort, Paris, im Service de Médecine, Vorstand Prof. R. MORAILLON durchgeführt.

Der Untersuchungszeitraum reichte von Oktober 1984 bis Mai 1985 und von Oktober 1985 bis Februar 1986. Alle Hunde wurden im Rahmen der Kardiologievorlesung im Hörsaal vorgestellt, wo jeder Fall mit Prof. J.L. POUCHELON durchgesprochen und für jeden Patienten ein Protokollbogen angelegt wurde.

1.1. Material

1.1.1. Auswahl der Population

In dem 13 monatigen Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 159 Hunde vorgestellt. Das Interesse richtete sich auf die erworbenen chronischen Herzinsuffizienzen ohne Blockerscheinungen. Aufgrund dieser Auswahlkriterien kamen 74 Hunde für diese klinische Untersuchung in Frage, von denen sieben Fälle nicht mehr in die Klinikprechstunde zur Therapiekontrolle zurückkamen und daher nicht ausgewertet werden konnten.

1.1.2. Protokollbogen

Für jeden Patienten wurde ein Protokollbogen angelegt (s. Abb. 6, S. 34), auf dem jeweils festgehalten wurden:

Die Identität des Patienten, seine Anamnese, der klinische Untersuchungsbefund, der röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungsbefund, die Klassifikation der Herzerkrankung bzw. Insuffizienz, die Therapie und das Behandlungsergebnis (Nachuntersuchungen und erneute Klassifikation).

In der Anamnese wurde im wesentlichen nach schneller Ermüdbarkeit, Atembeschwerden und Husten bei verschiedenen Aktivitätsstufen gefragt. Anzeichen für eine Krankheit des Herzens lieferten die Adspektion der vorderen linken Brustwand, die Palpation des Herzfeldes, die Pulsuntersuchung und die Auskultation des Herzens. Die Komplementäruntersuchungen dienten der Überprüfung und Sicherung der bei der klinischen Untersuchung zusammengetragenen Symptome. Bei der Röntgenuntersuchung wurden die Herzsilhouette (verschiedene Kardiomegalieformen, Hydroperikard), das Lungenfeld (gestaute Gefäße, Ödemformen bei Linksherzinsuffizienz), die Leber (Hepatomegalie bei Rechtsherzinsuffizienz) und die Brusthöhle (Hydrothorax bei globaler Herzinsuffizienz) beurteilt. Das Elektrokardiogramm wurde in erster Linie zur Diagnose der Rhythmusstörungen geschrieben.

Abkürzungen zur Abbildung 6:

A	=	Atmung
D	=	Diagnose
EZ	=	Ernährungszustand
F	=	Herzfrequenz
GHI	=	globale Herzinsuffizienz
GVH	=	globale Vergrößerung der Herzsilhouette
IC	=	Interkostalraum
K	=	Kammer
LHI	=	Linksherzinsuffizienz
li	=	links
P	=	Puls
R	=	Rhythmus
re	=	rechts
RHI	=	Rechtsherzinsuffizienz
RSA	=	respiratorische Sinusknotenarrhythmie
SH	=	Schleimhäute
T	=	Temperatur in °C
VH	=	Vergrößerung der Herzsilhouette
VK	=	Vorkammer
△	=	Erhöhung
▽	=	Verminderung

Abbildung 6: Protokollbogen

IDENTITÄT		Besitzer:			
		Hund, Rasse	Gewicht	Geschlecht	Alter
		GRUND DER VORSTELLUNG			
ANAMNESE	APPETIT	schlecht	☐	mäßig	☐
	ERMÜDBARKEIT	bei starker Akt.	☐	geringer Akt.	☐
	ATEMBESCHW.		☐		in Ruhe
	HUSTEN		☐		☐
	Husten mit nächtl. Verschlimmerung	☐			☐
	Husten mit Auswurf	☐			☐
		Sonstiges	☐		
KLINISCHE UNTERSUCHUNG	ALLGEMEINUNTERSUCHUNG	T ⁰	☐	P	☐
		A	☐	Sh	☐
	ADSPERKTION	E2: fett	☐	normal	☐
		mager	☐	kachetisch	☐
	Atmung	☐			
	Sonst.	☐			
	PALPATION	schwacher Puls	☐	HUSTEN	☐
		neg. Venenpuls	☐	auslösbar	☐
		Brustwand schw.	☐	mit Auswurf	☐
		abdom. Schmerz	☐		
	Aszites	☐			
	Sonst.	☐			
KLINISCHE UNTERSUCHUNG	AUSKULTATION				
	HERZ	P	☐		
		R regelm. od. RSA	☐		
		Rhythm. stör.	☐		
		Pulsdefizit	☐		
		GERÄUSCH: punctus maximum	☐	Sonst.	☐
		Kleite Herz	☐	IC	☐
		li. -spitze	☐	basal	☐
		re. -spitze	☐		
		D.	☐		
KLINISCHE UNTERSUCHUNG	LUNGE	feuchtes Rasseln	☐	vesikul.	☐
		Atemgeräusch	☐	verstärktes	☐
			☐	vesikul. Atmen	☐
	RÖ.-UNTERS.-THORAX	VH li K	☐	Trachea angeh.	☐
	HERZ	VH li VK	☐	Hersbeutelerg.	☐
		VH re K	☐	Brustfellerg.	☐
		VH re VK	☐	Hepatomg.	☐
		GWH	☐		
	LUNGE	Verdichtg. zentr. sym. bes. im Hilus-Ber.	☐	broncho-vaskuläre Lungenzeichnung	☐
		vask. L.-Zeichnung	☐	Verdichtg. diff. general.	☐
	interstit. L.-Zeichnung	☐	bronch. L.-Zeichnung (Ringe)	☐	
	alveoläre L.-Zeichnung	☐	Verdichtg. lob. assym. bes. im ventr. Thoraxber.	☐	
KOMPLEMENTÄRUNTERSUCHUNGEN	EKG	P-Mitrale	☐	mittlere elektr. Herzachse:	☐
		P-Pulmonale	☐	- zw. 40 - 110°	☐
		QRS Ampl. Δ	☐	- nach links	☐
		Dauer Δ	☐	- nach rechts	☐
		S-Zacke Δ	☐	Hypovoltage	☐
		ST-Str.-Verändg.	☐	F	☐
		T-Welle Δ	☐	Sinusrhyth. ja	☐
			☐	nein	☐
			☐		
			☐		
I - IV	KLASS. D. HERZERKRANKUNG bzw. INSUPPIZIENZ	Grad I	☐	Grad II	☐
			☐	Grad III (IMI)	☐
THERAPIE	körperl. Akt. V	☐			
	Salzzufuhr V	☐			
	Digoxine ND	☐			
	Lasilix ND	☐			
	Aldactazine ND	☐			
	Lopril ND	☐			
	Sonstiges	☐			
NACHU.	1. Nachuntersuchung nach	Wochen:			
	2. Nachuntersuchung nach	Wochen:			
	3. Nachuntersuchung nach	Wochen:			

1.1.3. Einteilung der Population

1.1.3.1. Gruppeneinteilung

Nach Abschluß des Untersuchungsprotokolls wurden die 67 in Frage kommenden Hunde in zwei Gruppen eingeteilt:

Die Gruppe A bilden 31 Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörungen, von denen 19 nicht vorbehandelte und 12 mit Herzglykosiden und Diuretika vorbehandelte Patienten gesondert betrachtet werden.

Die Gruppe B bilden 36 Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen.

Es wurde festgelegt, die chronisch herzinsuffizienten Hunde mit einer Herzfrequenz, die höher als 150 Schläge pro Minute ist, der Gruppe B zuzuordnen (139).

1.1.3.2. Gruppenzusammensetzung

Die Hunde der Gruppen A und B wurden gemäß den Kriterien für die Klassifikation der Herzerkrankung des Menschen, die das Komitee der New-York-Heart-Association (NYHA) 1966 entworfen hat, modifiziert nach ETTINGER und SUTER (50) und POUCHELON (139) einem der nachfolgend erläutert Herzinsuffizienzgrade II bis IV zugeordnet.

Grad II

Es treten in Ruhe keine Symptome auf, doch gewohnte (intensive) Aktivität führt zu Erschöpfung, Dyspnoe und/oder Husten.

Je nach Ursache der Insuffizienz können Herzgeräusche auftreten. Sehr häufig sind Mitral- und/oder Trikuspidalinsuffizienz, die ein systolisches Herzgeräusch (Grad 2-4) und bisweilen Brustwandschwirren verursachen.

Die Röntgenuntersuchung zeigt eine Vergrößerung der Herzsilhouette im Bereich der linken Kammer und eine leicht angehobene Trachea. Vaskuläre Lungenzeichnung kann, muß jedoch nicht auftreten.

Das Elektrokardiogramm weist ebenfalls auf eine Dilatation oder Hypertrophie der linken Kammer hin. ST- Streckenveränderungen können beobachtet werden.

In der Phase II spricht man von kompensierter oder tolerierter Herzinsuffizienz.

Grad III

Das Tier zeigt im Ruhezustand noch keine Symptome, aber geringe Aktivität führt zu Erschöpfung, Dyspnoe und/oder Husten, der durch seine nächtliche Verschlimmerung charakterisiert wird.

Bei der Auskultation hört man, wenn eine AV-Klappeninsuffizienz besteht, ein systolisches Herzgeräusch (Grad 4-6). Das Brustwandschwirren ist dann meist deutlich.

Der Puls ist häufig schwach.

Röntgenologisch ist eine Vergrößerung der Herzsilhouette im Bereich der linken Kammer und Vorkammer und bisweilen auch der rechten Kammer darzustellen. Die Trachea ist deutlich angehoben.

Besonders in der Hilusregion des Thorax beobachtet man interstitielle Lungenzeichnung als Ausdruck der Linksherzinsuffizienz.

Das Elektrokardiogramm bestätigt die Dilatation oder Hypertrophie der linken Kammer und Vorkammer und gegebenenfalls auch der rechten Kammer. In seltenen Fällen kann eine Vergrößerung der rechten Vorkammer diagnostiziert werden. Es können geringgradige Herzrhythmusstörungen vorkommen.

Der Grad III wird als schlecht kompensierte Herzinsuffizienz bezeichnet.

Grad IV

Bereits im Ruhezustand bestehen Dyspnoe und/oder Husten, die sich bei der geringsten körperlichen Aktivität verschlimmern (Orthopnoe).

Bei der Auskultation hört man bei Vorliegen einer AV-Klappeninsuffizienz ein systolisches Herzgeräusch (Grad 1-6). Das Brustwandschwirren ist dann meist deutlich. Insuffizienzen und Stenosen der vier Herzklappenapparate sind möglich.

Der Puls ist in der Regel schwach. Selten kommt es zu Zyanose.

Hepatomegalie und Aszites können als Ausdruck einer Rechtsherzinsuffizienz bestehen.

Die röntgenologische Untersuchung zeigt meist eine globale Kardiomegalie (Kugelherz), die Trachea ist dann stark angehoben. Eine hochgradige Linksherzinsuffizienz erkennt man am alveolären Lungenödem (Luftbronchogramme). Bei globaler Herzinsuffizienz mit Überwiegen der Rechtsherzinsuffizienz ist in manchen Fällen nur eine interstitielle Lungenzeichnung zu erkennen. Bei schwerer, globaler Herzinsuffizienz kann sich ein Brustfellerguß bilden. Das Elektrokardiogramm bestätigt die Hypertrophie und/oder Dilatation der verschiedenen Herzkammern. Es treten gehäuft Herzrhythmusstörungen auf.

Damit ist im Stadium IV die dekomensierte Herzinsuffizienz erreicht.

Tabelle 3: Charakterisierung der vier Herzinsuffizienzgrade, tabellarisch nach POUCELON (139)

Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz	Klinische Zeichen	Röntgenuntersuchung	Elektrokardiogramm
GRAD I kompensierte Herzkrankung	normale Aktivität erzeugt noch keine Symptome z.B. systolisches Herzgeräusch (Grad 1-3)	normal	normal
GRAD II kompensierte Herzinsuffizienz	in Ruhe keine Symptome, bei gewohnter (intensiver) Aktivität: Erschöpfung, Dyspnoe, Husten ½systolisches Herzgeräusch (Grad 2-4)	VH li K Trachea leicht angehoben +/- vaskuläre Lungenzeichnung	Km li K ST-Strckenveränderungen
GRAD III schlecht kompensierte Herzinsuffizienz	noch keine Symptome in Ruhe bei geringer Aktivität: Erschöpfung, Dyspnoe Husten mit nächtlicher Verschlimmerung schwacher Puls ½systolisches Herzgeräusch (Grad 4-6)	VH li K, VH li VK evtl. VH re K Trachea angehoben interstitielle Lungenzeichnung	Km li K, P-Mitrale evtl. Km re K manchmal P-Pulmonale +/-Arrhythmie
GRAD IV dekompensierte Herzinsuffizienz	in Ruhe: Dyspnoe, Husten, die sich bei der geringsten Aktivität verschlimmern schwacher Puls, Zyanose, Aszites ½systolisches Herzgeräusch (Grad 1-6)	VH li K, VH li VK VH re VK, VH re K Trachea stark angehoben alveoläres Lungenödem (Luftbronchogramme) ½Hepatomegalie ½Brustfellerguß	Arrhythmien

VH = Vergrößerung der Herzsilhouette, Km = Kardiomegalie, li = links, re = rechts, K = Kammer, VK = Vorkammer

1.1.3.3. Tiermaterial

Die Tabellen 4 und 5 geben Auskunft über Rasse, Gewicht, Geschlecht, Alter, Vorhandensein einer Klappeninsuffizienz und Herzinsuffizienzgrad bei der ersten Vorstellung des Patienten (siehe Abkürzungsverzeichnis). Die fettgedruckten Patientennummern in Tabelle 4 kennzeichnen die Hunde mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz. Die Tabelle 5 gibt außerdem noch die Art der vorliegenden Rhythmusstörung an. Die Hunde der Gruppe A werden von A 1 bis A 31 und die Hunde der Gruppe B von B 1 bis B 36 durchnummeriert.

Tab 4: Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörung

Hund Nr.	Rasse	Gewicht kg	Geschlecht		Alter (J)	Mi	Ti	Herzinsuffizienzgrad		
			m	w				IV	III	II
A 1	Yorkshire Terrier	3			12	x		x		
A 2	Dackel	7	x		11	x			x	
A 3	Scotch Terrier	8	x		7	x			x	
A 4	Pudel	6	x		10	x				x
A 5	Pudel	6	x		10	x		x		
A 6	Mischling	12	x		9	x	x		x	
A 7	Pudel	12	x		13	x				x
A 8	Dackel	10	x		11	x	x	x		
A 9	Mischling	15	x		8	x	x	x		
A 10	DSH	39	x		9	x	x	x		
A 11	Pudel	12	x		9	x		x		
A 12	Dackel	8	x		11	x			x	
A 13	Pudel	5	x		14	x			x	
A 14	Pudel	5			15	x		x		
A 15	Dackel Mischling	11	x		10	x		x		
A 16	Bret. Spaniel	21	x		13	x		x		
A 17	Spitz	16	x		14	x		x		
A 18	Mischling	10	x		12	x		x		
A 19	Bobtail	37	x		10	x		x		
A 20	Pudel	7	x		12	x		x		
A 21	Yorkshire Terrier	4	x		11	x		x		
A 22	Cocker Spaniel	14	x		8	x		x		
A 23	Bret. Spaniel	20	x		12	x		x		
A 24	Pudel	6	x		13	x		x		
A 25	Dackel	9	x		7	x				x
A 26	Pudel	5			13	x			x	
A 27	Shi-Tzu	6			11	x				x
A 28	Mischling	13	x		14	x				
A 29	Dackel	7	x		10	x		x		
A 30	Peking Palasthund	5	x		10	x		x		
A 31	Pudel Mischling	14	x		13		x			

Tabelle 5: Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen

Hund Nr.	Rasse	Gewicht kg	Geschlecht		Alter J	Mi	Ti	Herzinsuffizienzgrad			Rhythmusstörungen
			m	w				IV	III	II	
B 1	Mischling	17	x		10	x		x			Vorhofflimmern
B 2	Spaniel	14	x		14	x		x			Vorhofflimmern
B 3	Mischling	14	x		5	x			x		Vorhofflimmern
B 4	DSH	37	x		9	x		x			Vorhofflimmern
B 5	Bordeaux Dogge	45	x		4			x			Vorhofflimmern
B 6	Rottweiler	45	x		7			x			Vorhofflimmern
B 7	Bobtail	43	x		7			x			Vorhofflimmern
B 8	Briard	54		x	14	x		x			Vorhofflimmern
B 9	DSH Mischling	44	x		10			x			Vorhofflimmern
B 10	Beauceron	52	x		8			x			Vorhofflimmern
B 11	Pudel	15	x		13		x		x		Vorhofflimmern
B 12	gr. Münsterländer	34	x		7			x			Vorhofflimmern
B 13	DSH	36	x		10		x	x			Vorhofflimmern
B 14	Airedale Terrier	24		x	8	x			x		Vorhofflimmern
B 15	Rottweiler	46	x		6			x			Vorhofflimmern
B 16	Gordon Setter	31	x		10	x		x			Vorhofflimmern

Fortsetzung Tabelle 5:

Hund Nr.	Rasse	Gewicht Geschlecht Alter kg m w J			Mi	Ti	Herzinsuffizienzgrad			Rhythmusstörungen
							IV	III	II	
B 17	Bordeaux Dogge	49	x		5		x			Vorhofflimmern
B 18	k1. Münsterländer	19	x		11	x	x			Vorhofflimmern, Minixtrasystolen
B 19	Mischling	15		x	15	x	x			Vorhofflimmern, paroxysmale ventrikuläre Extrasystolen, Minixtrasystolen
B 20	DSH Mischling	26	x		10	x	x			Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen
B 21	Labrador	30	x		9	x	x			Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen
B 22	Pudel	14		x	13	x	x			Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen
B 23	Fox Terrier Mischling	9	x		13	x		x		Vorhofextrasystolen
B 24	Königspudel	20	x		16	x	x			Ventrikelextrasystolen
B 25	Mischling	20		x	15	x	x			AV-Knotenextrasystolen, Minixtrasystolen, Ventrikelextrasystolen, Sinusknotentachykardie
B 26	Dackel	10		x	12	x	x			Vorhofextrasystolen
B 27	Bret. Spaniel	19	x		13	x		x		infranodale AV-Knotenextra- systolen, Sinusknotentachy- kardie

Fortsetzung Tabelle 5:

Hund Nr.	Rasse	Gewicht			Geschlecht		Alter		M1	T1	Herzinsuffizienzgrad				Rhythmusstörungen
		kg	m	w	m	w	J	J			IV	III	II	I	
B 28	Boxer	23	x		x		2,5				x				paroxysmale Ventrikeltachykardie
B 29	Boxer	23		x			9		x		x				AV-Knotenextrastolien, Sinusknotentachykardie
B 30	kl. Münsterländer	21	x				4				x				paroxysmale Ventrikeltachykardie
B 31	Griffon	8	x				10		x		x				Sinusknotentachykardie
B 32	Dackel	7	x				10		x	x	x				Sinusknotentachykardie
B 33	Pudel	6	x				13		x				x		Sinusknotentachykardie
B 34	Zwergpinscher	4	x				11		x			x			Sinusknotentachykardie
B 35	Mischling	26		x			12		x		x				Sinusknotentachykardie
B 36	Fox Terrier	8	x				10		x			x			Sinusknotentachykardie

Vergleich der Parameter aus Tabelle 4 und 5:

Tabelle 6: Gegenüberstellung von Gewicht, Alter, Geschlecht und Zahl der diagnostizierten Grade IV-II der Gruppen A und B bei der ersten Vorstellung

	Gruppe A (n = 31)	Gruppe B (n = 36)
Gewicht		
Durchschnittsgewicht	11,4 kg	25,2 kg
+/- Standardabweichung	+/- 8,3	+/- 14,4
Gewichtsspanne	3-39 kg	4-54 kg
Alter		
Durchschnittsalter	11,0 Jahre	9,9 Jahre
+/- Standardabweichung	+/- 2,1	+/- 3,4
Altersspanne	7-15 Jahre	2,5-16 Jahre
Geschlecht		
männlich	27	27
weiblich	4	9
Zahl der diagnostizierten Grade		
IV	17 (55%)	28 (78%)
III	10 (32%)	7 (19%)
II	4 (13%)	1 (3%)

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß die herzinsuffizienten Hunde mit Rhythmusstörung aus Gruppe B größeren Rassen (Durchschnittsgewicht 25,2 kg) angehören. Es erkrankten gehäuft etwas jüngere Hunde (Durchschnittsalter: 9,9 Jahre, Altersspanne 2,5-16 Jahre), wobei 78% (n=28) im Herzinsuffizienzgrad IV und nur 22% in den Herzinsuffizienzgraden III und II vorgestellt werden. Die herzinsuffizienten Hunde ohne Rhythmusstörung aus Gruppe A sind kleinere Rassen (Durchschnittsgewicht 11,4 kg). Ihr

Durchschnittsalter liegt mit 11 Jahren um ca. ein Jahr höher als das der Hunde der Gruppe B. Zur ersten Untersuchung werden 55% (n=17) im Herzinsuffizienzgrad IV und 45% (n=14) in den Herzinsuffizienzgraden III und II gebracht.

In beiden Gruppen überwiegen die männlichen Tiere: 87% (n=27) in Gruppe A und 75% (n=27) in Gruppe B.

Tabelle 7: Häufigkeit von Klappeninsuffizienz in Gruppe A und B

	Gruppe A (n = 31)	Gruppe B (n = 36)
Mi	30 (97%)	26 (72%)
Ti	3 (10%)	2 (6%)

In Gruppe A haben 97% (n=30) Mitralinsuffizienz, wobei drei Hunde zusätzlich Trikuspidalinsuffizienz aufweisen. Nur bei Hund A 30 war kein systolisches Herzgeräusch zu hören.

In Gruppe B haben 72% (n=26) Mitralinsuffizienz, wobei zwei Hunde zusätzlich Trikuspidalinsuffizienz zeigen. Bei den Hunden B 5, 6, 7, 9, 10, 12, 15, 17, 28 und 30 konnte kein systolisches Herzgeräusch auskultiert werden.

Art der Rhythmusstörungen in Gruppe B

Es wurden 27 supraventrikuläre Rhythmusstörungen diagnostiziert: 17mal Vorhofflimmern, zwei Fälle mit Vorhofextrasystolen, zwei Fälle mit AV-Knotenextrasystolen und Sinusknotentachykardie und sechsmal Sinusknotentachykardie.

Bei sechs Hunden wurden supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen gleichzeitig gefunden:

Dreimal Vorhofflimmern mit ventrikulären Extrasystolen, einmal Vorhofflimmern mit ventrikulären Extrasystolen und Miniextrasystolen, einmal Vorhofflimmern mit Miniextrasystolen und ein Fall mit AV-Knotenextrasystolen, Sinusknotentachykardie, Ventrikelextrasystolen und Miniextrasystolen.

In allen Fällen war nach dem elektrokardiographischen Befund die supraventrikuläre Rhythmusstörung bedeutender als die ventrikuläre.

Drei Hunde hatten eine ventrikuläre Rhythmusstörung:

Ein Hund zeigte vereinzelte Ventrikelextrasystolen und zwei Hunde paroxysmale Ventrikeltachykardie.

1.1.4. Angewandte Medikamente und Dosierung

Captopril

In dieser Versuchsreihe wurde das Präparat Lopril ND, eine Tablette = 25 mg, in einer Dosierung von 1-2 mg/kg KGW und Tag auf zweimal verwendet. Es wurde grundsätzlich mit der unteren Dosierung begonnen (139).

Furosemid

Die Zubereitungen Lasilix faible ND, eine Tablette = 20 mg, oder Lasilix ND, eine Tablette = 40 mg, kamen zum Einsatz. In der Regel wurden 4 mg/kg KGW auf zweimal täglich verordnet, bei alveolärem Lungenödem vier Tage lang, bei Ascites oder Hydrothorax vier bis acht Tage lang je nach Therapieerfolg. Im Fall einer ungenügenden Wirkung der sogenannten "schwachen" Diuretika in der Langzeittherapie wurde Furosemid fraktioniert an zwei bis vier Tagen in der Woche gegeben (139).

Kombination von Spironolakton und Benzothiadiazid

Eine Tablette Aldactazine ND enthält 15 mg Altizid und 25 mg Spironolakton. Verabreicht wird eine Tablette für 20 kg Körpergewicht auf ein- bis zweimal pro Tag als Dauermedikation (139).

Digoxin

Die beiden Handelspräparate Digoxine Nativelle ND, eine Tablette = 0,25 mg, und Coragoxine ND, eine Tablette = 0,125 mg, kamen zum Einsatz. Es wurde die Methode der kontinuierlichen, oralen Digitalisierung angewandt, bei der mit einer mittleren Dosierung von 0,017 mg/kg KGW und Tag auf zweimal täglich beim Hund der therapeutische Blutwirkspiegel von 1-2 ng/ml innerhalb von sieben Tagen erreicht wird (76, 78).

Aprindin

Fiborane ND, eine Tablette = 50 mg, wurde in einer Dosierung von 3-5 mg/kg KGW auf zweimal appliziert. In Notfällen wurde eine Ampulle Aprindin (200 mg) in 250 ml 5%iger Glukoselösung aufgelöst und unter elektrokardiographischer Kontrolle infundiert (137, 140).

1.2. METHODIK

1.2.1. Versuchsplanung

In humanmedizinischen Untersuchungen wird Captopril immer nur als Zusatzbehandlung zur Herzglykosid/Diuretika-Therapie gegeben (143). In der vorliegenden Untersuchung sollte bei einem Teil der Hunde die Wirkung von Captopril ohne gleichzeitige Herzglykosidgabe getestet werden. Vorgenommen wurde der Versuch bei herzinsuffizienten Hunden ohne Rhythmusstörung.

In Gruppe A (Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörung) wurde daher neben Diuretika nur Captopril gegeben. Bei der Vorberichterhebung wurde erfragt, ob der Patient mit Herzglykosiden vorbehandelt ist, um so zusätzlich eine Aussage über die Wirkung von Captopril bei herzglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz machen zu können.

Da Rhythmusstörungen meist sehr schwerwiegende Komplikationen einer Herzinsuffizienz sind (50), sollten diese primär unter Kontrolle gebracht werden (139). Die Hunde mit Arrhythmie und/oder Tachykardie bilden daher die Gruppe B.

In Gruppe B (Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen) wurden bei der ersten Vorstellung des Patienten neben Diuretika Digoxin bei supraventrikulären Rhythmusstörungen und Aprindin bei ventrikulären Rhythmusstörungen verschrieben. Nach erneuter Feststellung des Herzinsuffizienzgrades bei der ersten Nachuntersuchung wurde zusätzlich Captopril verordnet, um bei der zweiten Nachuntersuchung festzustellen, ob dadurch eine weitere Gradverbesserung stattgefunden hat.

Die Patienten von Gruppe A wurden innerhalb der beiden ersten Wochen nachuntersucht. Klinische Besserung durch Captopril war ab einer Woche Therapiedauer zu erwarten (6).

Die Patienten der Gruppe B mit supraventrikulären Rhythmusstörungen bekamen Captopril erst nach zweiwöchiger Herzglykosid/Diuretika-Therapie, um der Behandlung mit Digoxin (Methode der kontinuierlichen Digitalisierung) genügend Zeit zu geben, ihre maximale Wirkung zu entfalten. Wenn dann nach mindestens zweiwöchiger Herzglykosid/Diuretika-Therapie eine weitere Besserung erzielt wurde, war diese Verbesserung mit hoher Wahrscheinlichkeit der Captoprilwirkung zuzuschreiben (139). Die Hunde mit hauptsächlich ventrikulären Rhythmusstörungen bekamen nach einwöchiger Apridin/Diuretika-Behandlung Captopril dazu, da eine weitere Herzinsuffizienzgradverbesserung durch Aprindin nach zwei Wochen nicht zu erwarten war (140).

Nach vier Wochen und länger sollte abermals der Herzinsuffizienzgrad festgestellt werden (Langzeittherapiekontrolle).

1.2.2. Therapierichtlinien der vorliegenden Untersuchung

Nachdem die Patienten einem Herzinsuffizienzgrad zugeordnet worden waren (Kriterien s. unter Gruppenzusammensetzung S.36), erfolgte die Behandlung nach POUCHELON (139) folgendermaßen:

1.2.2.1. Bewegungseinschränkung und diätetische Maßnahmen bei den Hunden der Gruppe A und B in:

Grad II

Die Bewegung ist auf regelmäßigen normalen Schritt oder ruhigen Trab einzuschränken. Die Dauer hängt vom Trainingszustand ab. Falsch wäre eine völlige oder weitgehende Ruhigstellung. Jagd oder Hochleistungssport sind auf jeden Fall zu untersagen. Eine salzarme Diät wird verordnet.

Grad III

Hier ist ebenfalls leichte Bewegung indiziert, die jedoch bei geringen Anzeichen der Anstrengung (Dyspnoe, Husten) abgebrochen werden muß. Man soll den Hund an der Leine spazierenführen, den freien Lauf und das Treppensteigen vermeiden, doch soll sich der Hund frei im Haus bewegen können.

Strikte salzarme Diät wird angeordnet. Die Fütterung soll gehaltvoll sein (Fleisch, wenig Ballast) und auf mehrmals täglich verteilt werden.

Grad IV

Bis sich die Symptome aufgrund der Therapie bessern, ist absolute Käfigruhe geboten.

Strikte salzarme Diät wird angeordnet. Gehaltvolles Futter soll in mehreren kleinen Portionen gegeben werden. Der Besitzer wird eindeutig darauf hingewiesen, keinesfalls gesalzene Appetithappen zu geben, da ein derartiger Happen zu einem Vielfachen den gesamten Salzbedarf eines kleinen Hundes decken kann.

1.2.2.2. Durchgeführte Therapie bei den Hunden der Gruppe A in:

Grad II

Captopril wird bei mittelgroßen Hunden bis zu einer Frequenz von 150 Schlägen pro Minute als einziges Arzneimittel gegeben.

Stellt man bei der Nachuntersuchung keine Besserung von Ermüdbarkeit, Atembeschwerden und Husten bei gewohnter Aktivität fest, wird zusätzlich leichte Diurese mit dem Kombinationspräparat Spironolakton/Thiazid induziert.

Grad III

Es wird in jedem Fall Captopril angewandt.

Eine leichte Diurese wird mit der Kombination Spironolakton/Thiazid induziert.

Bleiben trotz leichter Diurese Atembeschwerden und Husten bei geringer Aktivität und ein interstitielles Lungenödem bestehen oder erscheinen diese Symptome während der Behandlung wieder, wird an zwei bis drei Tagen pro Woche zusätzlich Furosemid verabreicht.

Grad IV

Es wird Captopril verordnet.

Furosemid wird als Anfangsbehandlung vier Tage lang gegeben. Ab dem dritten Behandlungstag kommt das Kombinationspräparat Spironolakton/Thiazid dazu, das ab dem fünften Behandlungstag ohne Furosemid gegeben wird.

Hunde, die sich von Grad IV nur nach Grad III verbessern (Lungenödem), erhalten Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche nach Ermessen des Besitzers als Dauermedikation.

Hunde, die sich mit Furosemid nur in der Anfangsbehandlung von Grad IV nach Grad II verbessern, erhalten als Diuretikum Spironolakton/Thiazid. Verstärken sich im Laufe der Behandlung mit Captopril und leichter Diurese Atembeschwerden und Husten wieder, wird an zwei bis drei Tagen pro Woche Furosemid zugegeben.

Bleibt eine Verbesserung aus, wird bei Lungenödem Furosemid

als Dauermedikation unter Überwachung des Hydratationszustandes bis zur Besserung gegeben. Besteht in Grad IV kein Lungenödem (alveoläre oder interstitielle Zeichnung), wird Furosemid nicht gegeben, doch eine milde Diurese kann vorteilhaft sein.

1.2.2.3. Durchgeführte Therapie bei den Hunden der Gruppe B in:

Grad II

Bei supraventrikulären Rhythmusstörungen (einschließlich Sinusknotentachykardie mit einer Frequenz, die höher als 150 Schläge pro Minute ist) soll Digoxin als alleiniges Arzneimittel gegeben werden.

Verbessern sich Ermüdbarkeit, Atembeschwerden und Husten bei gewohnter Aktivität nicht, wird zusätzlich Spironolakton/Thiazid verabreicht.

Nach Einstellen der individuell verschiedenen Dosierung von Digoxin und Spironolakton/Thiazid wird zusätzlich Captopril appliziert.

Grad III

Bei den im Untersuchungsmaterial sehr häufigen supraventrikulären Rhythmusstörungen (einschließlich Sinusknotentachykardie mit einer Frequenz höher als 150 Schläge pro Minute), kommt Digoxin zum Einsatz.

Eine leichte Diurese mit der Kombination Spironolakton/Thiazid wird induziert.

Bleiben trotz leichter Diurese Atembeschwerden und Husten bei geringer Aktivität und ein interstitielles Lungenödem bestehen, wird an zwei bis drei Tagen pro Woche außerdem Furosemid verabreicht.

Nach "Einstellen" der Therapie mit Digoxin und Diuretika wird Captopril als Dauermedikation hinzugefügt.

Grad IV

Bei supraventrikulären Rhythmusstörungen kommt Digoxin, bei ventrikulären Rhythmusstörungen Aprindin zu Einsatz.

Bei gleichzeitigem Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen wird die laut elektrokardiographischem Befund bedeutendere Rhythmusstörung behandelt. Im Untersuchungsmaterial waren in allen Fällen die supraventrikulären Rhythmusstörungen schwerwiegender. Kammerbradykardien werden zur Schrittmacherimplantation überwiesen.

Liegt kein Aszites vor, wird bei Dyspnoe und/oder Husten und Lungenödem Furosemid an den vier ersten Behandlungstagen gegeben. Ab dem dritten Behandlungstag kommt Spironolakton/Thiazid als Dauermedikation dazu.

Bei Aszites wird nur in lebensbedrohlichen Situationen eine Punktion durchgeführt, da mit dem Flüssigkeitsentzug viele wertvolle Eiweißstoffe verloren gehen (139). Mit täglicher, forcierter Diurese benötigt man zwar ein bis zwei Wochen, um einen kardial bedingten Bauchhöhlenerguß zur Resorption zu bringen, doch die Proteine dieses Ergusses bleiben dem in der Regel geschwächten Organismus erhalten.

Hunde, die sich von Grad IV nur nach Grad III verbessern und Dyspnoe und Husten bei geringer Aktivität und ein interstitielles Lungenödem zeigen, erhalten, wie in Gruppe A, Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche.

Hunde, die sich von Grad IV nach Grad II verbessern, erhalten weiterhin Spironolakton/Thiazid. Verstärken sich im Laufe dieser Behandlung Atembeschwerden und Husten wieder, wird an zwei bis drei Tagen pro Woche zusätzlich Furosemid gegeben.

Werden bei der ersten Vorstellung des Patienten keinerlei Stauungssymptome im kleinen und großen Kreislauf gefunden, wird auch im Grad IV kein Diuretikum gegeben.

Bestehen nur vaskuläre Zeichnungen im Lungenfeld, wird Spironolakton/Thiazid gegeben.

Nach "Einstellen" der Therapie mit Digoxin oder Aprindin und Diuretika wird Captopril als Dauermedikation hinzugefügt.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Therapierichtlinien

Herzinsuffizienz- grad	Therapie
II	reduzierte körperliche Aktivität salzarme Diät Captopril wenn Sinusknotentachykardie: bei der ersten Vorstellung Herzglykosid bei der zweiten Vorstellung zusätzlich Captopril +/- leichte Diurese
III	reduzierte körperliche Aktivität salzarme Diät wenn keine Arrhythmie: Captopril wenn supraventrikuläre Arrhythmie: bei der ersten Vorstellung Herzglykosid bei der zweiten Vorstellung zusätzlich Captopril leichte Diurese +/- forcierte Diurese
IV	absolute Aktivitätsverminderung strikte salzarme Diät wenn keine Arrhythmie: Captopril bei supraventrikulärer Arrhythmie: Herzglykosid bei ventrikulärer Arrhythmie: Aprindin bei der ersten Vorstellung Antiarrhythmikum bei der zweiten Vorstellung zusätzlich Captopril leichte Diurese und forcierte Diurese (Ausnahmen s. 1.2.2.2. und 3.) +/- Punktion

1.2.3. Gradeinstufung bei den Nachuntersuchungen

Dem Grad I (kompensierte Herzerkrankung) wurden bei den Nachuntersuchungen die Patienten zugeordnet, die trotz systolischer Herzgeräusche und geringgradiger Kardiomegalien bei normaler körperlicher Aktivität weder Erschöpfung, Dyspnoe oder Husten zeigten. Die Röntgenuntersuchung und das Elektrokardiogramm mußten normal sein.

Für die Einstufung der Patienten in die Herzinsuffizienzgrade II bis IV galten bei den Nachkontrollen die gleichen Kriterien wie bei der ersten Vorstellung (s. S. 36 bis 37).

Veränderungen der Größe der Herzsilhouette können innerhalb von einigen Wochen nicht festgestellt werden (126). Trotz eines zum Beispiel gleichbleibenden globoiden Herzschatzens sind daher aufgrund der oben genannten Kriterien Gradverbesserungen von IV nach III oder gar nach II möglich. Rhythmusstörungen können durch die Behandlung zwar abgeschwächt, aber meist nicht zum völligen Verschwinden gebracht werden. Aufgrund der oben genannten Kriterien konnte jedoch zum Beispiel ein elektrokardiographisch gesichertes Vorhofflimmern in Insuffizienz-Grad III oder II eingestuft werden.

2. ERGEBNISSE

2.1. Gruppe A: 31 Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörung

In Gruppe A wird zwischen 19 nicht vorbehandelten Patienten und 12 Hunden mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz unterschieden.

Allen Hunden dieser Gruppe wurde der Gefäßerweiterer Captopril verabreicht. Starke oder schwache Diuretika wurden je nach Symptomatik dazu gegeben.

Die Gruppe A (31 Hunde) wird aufgrund des bei der ersten Vorstellung diagnostizierten Herzinsuffizienzgrades in drei Therapiegruppen eingeteilt:

- Gruppe A IV: Hunde, die mit Herzinsuffizienzgrad IV
vorgestellt wurden (n=17)
- Gruppe A III: Hunde, die mit Herzinsuffizienzgrad III
vorgestellt wurden (n=10)
- Gruppe A II: Hunde, die mit Herzinsuffizienzgrad II
vorgestellt wurden (n=4)

In den Tabellen 9 und 11 werden die eingesetzten Medikamente und der Behandlungserfolg in den Therapiegruppen A IV, III und II mit Symbolen dargestellt.

Erklärung der Symbole in den Tabellen 9 und 11:

--- Captopril

--- Captopril + Spironolakton/Thiazid

=== Captopril + Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung
+ Spironolakton/Thiazid, ab dem dritten Be-
handlungstag als Dauermedikation

➤--- Captopril + Fortsetzung der Diurese mit Spironolakton/
Thiazid

➤=== Captopril + Fortsetzung der Diurese mit Spironolakton/
Thiazid
+ Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche

◆ Tod

Der Beginn eines Pfeiles markiert den Herzinsuffizienzgrad bei der ersten Vorstellung des Patienten.

▶ Die Dreiecke markieren den bei der Nachuntersuchung erreichten Herzinsuffizienzgrad nach erfolgter Therapie

Beispiele:

===➤

Captopril + Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung
+ Spironolakton/Thiazid ab dem dritten Be-
handlungstag als Dauermedikation

Nachuntersuchung: Fortsetzung der Therapie mit Capto-
pril + Spironolakton/Thiazid

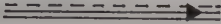
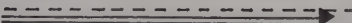
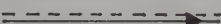
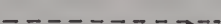
---➤

Captopril + Spironolakton/Thiazid

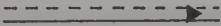
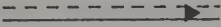
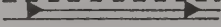
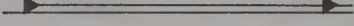
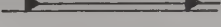
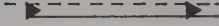
Nachuntersuchung: Fortsetzung der gleichen Therapie

2.1.1. Therapieerfolg mit Captopril und Diuretika bei 19 nicht vorbehandelten Patienten der Gruppe A

Tabelle 9: Eingesetzte Medikamente und Therapieerfolg der beiden ersten Behandlungswochen und Fortsetzung der Medikation bei 19 nicht vorbehandelten Patienten in den Therapiegruppen A IV, A III und A II.

Hund Nr.	Herzinsuffizienzgrade			
	IV	III	II	I
A IV 5				
A IV 8				
A IV 10				
A IV 11				
A IV 14				
A IV 16				
A IV 17				
A IV 18				
A IV 19				
A IV 24				
A IV 29				
A IV 31				

Fortsetzung Tabelle 9:

Hund Nr.	IV	III	II	I
A III 3				
A III 6				
A III 20				
A III 23				
A III 26				
A II 4				
A II 27				

Aus Tabelle 9 geht hervor:

In Therapiegruppe A IV konnte sechsmal eine Verbesserung um zwei Grade und viermal eine Verbesserung und einen Grad erzielt werden. Bei zwei Hunden wurde keine Gradverbesserung erreicht. Die Hunde A IV 5 und 14 starben innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn.

Die Hunde A IV 8, 10, 17, 19 und 31 verbesserten sich bis zur ersten Nachuntersuchung um eine Stufe nach Grad III und erhielten daher zusätzlich zu Captopril und Spironolakton/Thiazid Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche. Nur der Hund A IV 10 konnte somit den Grad II erreichen.

Die Hunde A IV 11, 16, 18, 24 und 29 erreichten bis zur ersten Nachuntersuchung Grad II. Neben Captopril wurde die Therapie mit einer milden Diurese fortgesetzt.

In der Therapiegruppe A III konnte einmal eine Verbesserung um zwei Grade und viermal eine Verbesserung um einen Grad erzielt werden.

Die Hunde A III 3 und 6 besserten sich unter Captopril und milder Diurese um einen Grad.

Bei den Hunden A III 20 und 26 wurde mit Captopril und Spironolakton/Thiazid nach einer Woche keine Besserung erreicht. Durch zusätzliche Gabe von Furosemid an drei Tagen pro Woche besserte sich die Herzinsuffizienz um einen Grad.

Bei Hund A III 23 konnte durch Behandlung mit Captopril und Spironolakton/Thiazid nach einer Woche noch keine Gradverbesserung festgestellt werden, erst bei zusätzlicher Gabe von Furosemid an drei Tagen pro Woche verbesserte sich die Herzinsuffizienz um zwei Grade.

Bei den Hunden A III 20, 23 und 26 mußte also zusätzlich zur milden Diurese durch Spironolakton/Thiazid das starke Diuretikum Furosemid zugegeben werden, um einen Behandlungserfolg zu gewährleisten.

In der Therapiegruppe A II verbesserten sich zwei Hunde um einen Grad.

Bei Hund A II 27 mußte nach einwöchiger Behandlung mit Captopril

Spironolakton/Thiazid dazugegeben werden, um die Gradverbesserung zu bewirken.

Der Hund A II 4 verbesserte sich nach Grad I mit Captopril als alleinigem Arzneimittel.

Zusammenfassung

Tabelle 10: Therapieerfolg der 19 nicht vorbehandelten Patienten der Gruppe A in den einzelnen Therapiegruppen, aufgeschlüsselt nach Verbesserung um zwei, einen oder keinen Grad.

Therapie- gruppe	n	Verbesserung um		
		2 Grade	1 Grad	keine
A IV	12	6	4	2
A III	5	1	4	-
A II	2	-	2	-
insgesamt	19	7	10	2

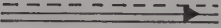
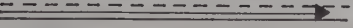
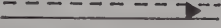
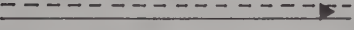
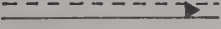
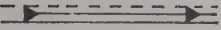
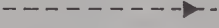
Durch Anwendung der Therapierichtlinien dieser Untersuchung konnte in 17 von 19 Fällen ein Behandlungserfolg festgestellt werden, wobei siebenmal eine Verbesserung um zwei Grade und zehnmal eine Verbesserung um einen Grad erzielt wurde. In zwei Fällen wurde keine Verbesserung erreicht (Tab. 10).

Der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad verbesserte sich signifikant von 3,5 nach 2,3 ($p < 0,001$, t-Test).

2.1.2. Therapieerfolg mit Captopril und Diuretika bei 12 Patienten der Gruppe A mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz

Die Bedeutung der Symbole ist auf Seite 56 erklärt.

Tabelle 11: Eingesetzte Medikamente und Therapieerfolg der beiden ersten Behandlungswochen und Fortsetzung der Medikation bei 12 Hunden der Gruppe A mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz in den Therapiegruppen A IV, A III und A II

Hund Nr.	Herzinsuffizienzgrad			
	IV	III	II	I
A IV 1				
A IV 9				
A IV 15				
A IV 22				
A IV 28				
A III 2				
A III 12				
A III 13				
A III 21				
A III 30				
A II 7				
A II 25				

Die 12 Hunde der Gruppe A wurden vorgestellt, da die Besitzer mit dem Therapieerfolg des vorbehandelnden Tierarztes nicht zufrieden waren. In zehn von 12 Fällen konnte aufgrund von Rezepten eine nach der klassischen Konzeption "korrekte" Herzglykosid/Diuretika-Therapie gesichert werden. In allen 12 Fällen wurde die Herzglykosid-Therapie abgesetzt und eine Behandlung nach den Therapierichtlinien dieser Untersuchung durchgeführt.

Aus Tabelle 11 geht hervor:

In der Therapiegruppe A IV konnten zwei Tiere um zwei Grade und zwei um einen Grad verbessert werden.

Bei Hund A IV 28 konnte auch mit Captopril und Diuretika keine Besserung erreicht werden. Er verstarb innerhalb von zwei Wochen. Die Hunde A IV 1, 9 und 15 verbesserten sich bis zur ersten Nachuntersuchung um eine Stufe nach Grad III und erhielten daher zusätzlich zu Captopril und Spironolakton/Thiazid Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche. Nur der Hund A IV 9 erreichte somit nach einer weiteren Woche Grad II.

Patient A IV 22 kam mit Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung und Weiterführung der Diurese mit Spironolakton/Thiazid zum Grad II.

In der Therapiegruppe A III verbesserte sich der Herzinsuffizienzgrad einmal um zwei Stufen und viermal um eine Stufe.

Der Hund A III 13 erreichte die Besserung um zwei Grade mit Captopril und milder Diurese.

Ebenfalls mit Captopril und milder Diurese verbesserten sich die Patienten A III 2, 12 und 21 um einen Grad.

Bei Patient A III 30 war zur Verbesserung um einen Grad neben Captopril und Spironolakton/Thiazid Furosemid an drei Tagen pro Woche nötig.

In der Therapiegruppe A II verbesserten sich zwei Hunde durch alleinige Gabe von Captopril um eine Stufe nach Grad I.

Es handelt sich hierbei um die Hunde A II 7 und 25.

2.1.2.2. Zusammenfassung

Tabelle 12: Erfolg der Behandlung bei herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz in den einzelnen Therapiegruppen der Gruppe A , aufgeschlüsselt nach Verbesserung um zwei, einen oder keinen Grad

Therapie- gruppe	n	Verbesserung um		
		2 Grade	1 Grad	keine
A IV	5	2	2	1
A III	5	1	4	-
A II	2	-	2	-
insgesamt	12	3	8	1

Durch Absetzen der "klassischen" und Einsetzen der "neuen" Therapie konnte in 11 von 12 Fällen ein Behandlungserfolg erzielt werden, wobei dreimal eine Verbesserung um zwei Grade und achtmal eine Verbesserung um einen Grad festgestellt wurde. In einem Fall wurde keine Verbesserung erreicht (Tab. 12).

Dies entspricht einer durchschnittlichen signifikanten Herzinsuffizienzgradverbesserung von 3,3 nach 2,1 ($p < 0,001$).

2.1.3. Therapieerfolg in der gesamten Gruppe A

Tabelle 13: Therapieerfolg der 19 nicht vorbehandelten Patienten und der 12 Hunde mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz, aufgeschlüsselt nach Verbesserung um zwei, einen oder keinen Grad

Therapie- gruppe	n	Verbesserung um		
		2 Grade	1 Grad	keine
A IV	17	8	6	3
A III	10	2	8	-
A II	4	-	4	-
insgesamt	31	10	18	3
in Prozent	100	32	58	10

Durch Anwendung der Therapierichtlinien dieser Untersuchung konnte in 28 (90%) von 31 Fällen ein Behandlungserfolg festgestellt werden, wobei zehnmal (32%) eine Verbesserung um zwei Grade und 18mal (58%) eine Verbesserung um einen Grad erzielt wurde. In drei Fällen (10%) wurde keine Verbesserung erreicht (Tab. 13).

Tabelle 14: Herzinsuffizienzgradveränderung in Gruppe A

Herzinsuffizienz- grad	Zahl der Patienten	
	vor der Behandlung	nach der Behandlung mit Captopril und Diuretika

IV	17	3
III	10	6
II	4	16
I	-	6

Der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad verbesserte sich signifikant durch die Therapie nach der neuen Konzeption von 3,4 nach 2,2 ($p < 0,001$).

2.1.3. Therapiekontrolle in der Gruppe A

Kurzzeittherapiekontrolle

(Tab. 15, Seite 67 bis 68)

Therapiekontrolle über eine bis zwei Wochen besteht bei allen 31 Hunden der Gruppe A, also sowohl bei den 19 unvorbehandelten Patienten als auch bei den 12 Hunden mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz (Therapieerfolg siehe 2.1.1. und 2.1.2.).

Die Hunde A IV 5, 14 und 28 starben in der zweiten Woche.

Langzeittherapiekontrolle

(Tab. 15, Seite 67 bis 68)

Zu acht Hunden der Gruppe A, die im Zeitraum zwischen drei und 28 Wochen nicht vorgestellt wurden, ist keine Aussage zum Langzeittherapieerfolg möglich.

Nach dem Anfangsbehandlungszeitraum von zwei Wochen konnten 65% (n=20) der im Versuch stehenden Hunde über einen längeren Zeitraum überwacht werden.

Bei fünf (in der Tabelle 15 mit * gekennzeichnet) von 20 Hunden mit Langzeittherapiekontrolle mußte die diuretische Therapie neu eingestellt werden, um die ursprünglich erzielte Insuffizienzgradverbesserung weiter zu gewährleisten.

Hund A IV 11 hatte sich nach 18wöchiger Therapie mit Captopril und Spironolakton/Thiazid und nur viertägiger Anfangsbehandlung mit Furosemid von Grad II nach Grad III verschlechtert. Jetzt wurde an zwei bis drei Tagen pro Woche zusätzlich Furosemid gegeben. Bei der Kontrolluntersuchung eine Woche später wurde der Hund wieder in Grad II eingestuft.

Nach 22wöchiger Therapie bei Hund A III 3, nach 27wöchiger Therapie bei Hund A III 12 und nach 14wöchiger Therapie bei Hund A III 21 mit Captopril und Spironolakton/Thiazid wurde jetzt zusätzlich an zwei bis drei Tagen pro Woche Furosemid gegeben. In allen drei Fällen bestätigte die Kontrolluntersuchung eine Woche später die abermalige Besserung von Grad III nach Grad II.

Dem Hund A II 4 wurde nach 26wöchiger Behandlung mit Captopril zusätzlich Spironolakton/Thiazid verordnet, da er sich von Grad I nach Grad II verschlechtert hatte. Dieser Hund kam nicht zur Nachuntersuchung.

Diese "Neueinstellung" der Therapie entspricht den Therapie-richtlinien von Seite 49. Daher bestätigen auch vier von diesen fünf Fällen den Langzeittherapieerfolg.

Zwölf von diesen 20 Hunden waren unvorbehandelte Patienten.

Der Überwachungszeitraum reichte bei Hund A III 23 über drei Wochen, bei den Hunden A IV 31 und A III 26 über vier Wochen, bei den Hunden A IV 24 und 29 über fünf Wochen, bei den Hunden A III 20 und A II 27 über sieben Wochen, bei Hund A IV 16 über acht Wochen, bei Hund A IV 11 über 19 Wochen, bei Hund A III 3 über 23 Wochen, bei Hund A IV 17 über 25 Wochen und bei Hund A II 4 über 26 Wochen (Therapieerfolg siehe 2.1.1.).

Bei den Hunden A IV 11, A III 3 und A II 4 wurde die Therapie neu eingestellt (s.o.).

Acht von den 20 Hunden waren Patienten mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz:

Die Hunde A IV 15, 22, A III 13 und A II 25 wurden nach vier Wochen, Hund A III 30 nach neun Wochen, Hund A III 21 nach 14 und 15 Wochen, Hund A IV 9 nach 24 Wochen und Hund A III 12 nach 26 und 27 Wochen nachuntersucht (Therapieerfolg siehe 2.1.2.).

Bei Hund A III 12 und 21 wurde die Therapie neu eingestellt (s.o.).

Der durchschnittliche Therapiekontrollzeitraum bei diesen 20 Hunden beträgt 11,4 +/- 8,8 Wochen.

Tabelle 15: Nachuntersuchungen, die in Gruppe A stattgefunden haben

Hund Nr.	Nachuntersuchung nach									
	1 W	2 W	3 W	4 W	5-8 W	9-12 W	13-16 W	17-20 W	21-24 W	25-28 W
A IV 1		☒								
A IV 5	☒	tot								
A IV 8		☒								
A IV 9	x	x			x				☒ 24W	
A IV 10	x	☒								
A IV 11		x						☒ 19W		
A IV 14	☒	tot								
A IV 15	x			☒						
A IV 16	x				☒ 8W					
A IV 17	x									☒ 25W
A IV 18		☒								
A IV 19		☒								
A IV 22		x		☒						
A IV 24	x									
A IV 28	☒	tot			☒ 5W					
A IV 29		x			☒ 5W					

Fortsetzung Tabelle 15:

Hund Nr.	Nachuntersuchung nach									
	1 W	2 W	3 W	4 W	5-8 W	9-12 W	13-16 W	17-20 W	21-24 W	25-28 W
A IV 31	x			☒						
A III 2		☒							☒ 23W	
A III 3		x								
A III 6		☒								
A III 12	x				x					☒ 27W
A III 13		x		☒						
A III 20	x		x		☒ 7W					
A III 21		x					☒ 15W			
A III 23	x		☒							
A III 26	x	x		☒						
A III 30	x	x			x	☒ 9W				
A II 4	x									☒ 26W
A II 7		☒								
A II 25		x		☒						
A II 27	x		x		☒ 7W					

W = Wochen, fettgedruckte Hundenummern = Hunde mit herzoglykosidrefraktärer Herzinsuffizienz, * = Langzeittherapiekontrolle bei der die diuretische Therapie neu eingestellt wurde, ☒ = letzte Nachuntersuchung

2.2. Gruppe B: 36 Hunde mit chronischer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen

Bei allen Hunden dieser Gruppe wurde versucht, innerhalb der beiden ersten Behandlungswochen die Rhythmusstörung zu behandeln und die diuretische Therapie je nach Symptomatik einzustellen.

Anschließend wurde allen Hunden zusätzlich Captopril verabreicht und geprüft, ob eine weitere Verbesserung des Herzinsuffizienzgrades möglich war.

Die Gruppe B (36 Hunde) wird auf Grund des bei der ersten Vorstellung diagnostizierten Herzinsuffizienzgrades in drei Therapiegruppen eingeteilt.

Gruppe B IV: Hunde, die im Herzinsuffizienzgrad IV vorgestellt wurden (n=28)

Gruppe B III: Hunde, die im Herzinsuffizienzgrad III vorgestellt wurden (n=7)

Gruppe B II: Hunde, die im Herzinsuffizienzgrad II vorgestellt wurden (n=1)

In Tabelle 17 auf Seite 73 bis 75 werden die eingesetzten Medikamente und der Behandlungserfolg in den Therapiegruppen B IV, III und II mit Symbolen dargestellt.

2.2.1. Therapieerfolg der antiarrhythmischen und diuretischen Behandlung

Aus Tabelle 17 (Seite 73 bis 75) geht hervor:

In der Therapiegruppe B IV konnte innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen ohne Einsatz von Captopril achtmal eine Verbesserung um zwei Grade und 18mal eine Verbesserung um einen Grad erzielt werden.

Bei zwei Hunden wurde keine Gradverbesserung erreicht.

In der Therapiegruppe B III fand in den ersten beiden Behandlungswochen ohne Captopril sechsmal eine Verbesserung um einen Grad und einmal keine Verbesserung statt.

Patient B II 33 verbesserte sich weder in der ersten Behandlungswoche mit Digoxin, noch in der zweiten Behandlungswoche mit Digoxin und Spironolakton/Thiazid.

Zusammenfassung

Tabelle 16: Erfolg der Behandlung ohne Captopril in der gesamten Gruppe B in den einzelnen Therapiegruppen, aufgeschlüsselt nach Verbesserung um zwei, einen oder keinen Grad

Therapie- gruppe	n .	Verbesserung um		
		2 Grade	1 Grad	keine
B IV	28	8	18	2
B III	7	-	6	1
B II	1	-	-	1
insgesamt	36	8	24	4
in Prozent	100	22	67	11

Durch die antiarrhythmische und diuretische Therapie konnte in 32 (89%) von 36 Fällen ein Behandlungserfolg erzielt werden, wobei achtmal (22%) eine Verbesserung um zwei Grade und 24mal (67%) eine Verbesserung um einen Grad festgestellt wurde. In vier Fällen (11%) wurde keine Verbesserung erreicht (Tab. 16).

Der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad verbesserte sich damit signifikant von 3,8 nach 2,6 ($p < 0,001$).

2.2.2. Therapieerfolg der Zusatzbehandlung zur antiarrhythmischen und diuretischen Therapie mit Captopril in der Gruppe B

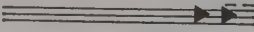
Erklärung der Symbole in Tabelle 17:

—	Digoxin
==	Digoxin oder Aprindin + Spironolakton/Thiazid
===	Digoxin + Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung + Spironolakton/Thiazid ab dem dritten Behandlungstag als Dauermedikation
<u>T</u>	Digoxin + Furosemid täglich (T) bis zur Resorption des Bauch- höhlenergusses
▶—	Digoxin + Fortsetzung der Diurese mit Spironolakton/Thiazid
▶===	Digoxin + Fortsetzung der Diurese mit Spironolakton/Thiazid und Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche
<u>T•</u>	Digoxin + Punktion + Furosemid täglich bis zur Resorption des Bauchhöhlen- ergusses
- - -	Captopril
◆	Tod

Der Beginn eines Pfeiles markiert den Herzinsuffizienzgrad bei der ersten Vorstellung des Patienten.

- Die Dreiecke markieren den bei der Nachuntersuchung nach erfolgter Therapie erreichten Herzinsuffizienzgrad.

Bei Erbrechen aufgrund von Digoxin wird Domperidon gegeben. Das ist in den Tabellen jedoch nicht dargestellt.

Beispiel: 

Digoxin

- + Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung
- + Spironolakton/Thiazid ab dem dritten Behandlungstag als Dauermedikation
- 1. Nachuntersuchung: Digoxin
 - + Fortsetzung der Diurese mit Spironolakton/Thiazid und Furosemid an zwei bis drei Tagen pro Woche
- 2. Nachuntersuchung: Fortsetzung der Therapie wie bei der ersten Nachuntersuchung
 - + Captopril als Dauermedikation

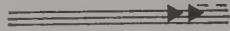
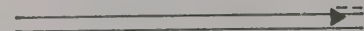
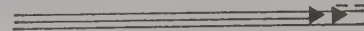
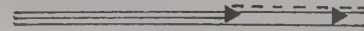
Abkürzungen in Tabelle 17:

RS	= Rhythmusstörung
SV-RS	= supraventrikuläre Rhythmusstörung
SKT	= Sinusknotentachykardie
SV+V-RS	= supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörung
V-RS	= ventrikuläre Rhythmusstörung

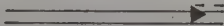
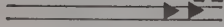
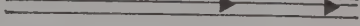
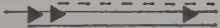
Tabelle 17: Eingesetzte Medikamente und Therapieerfolg der vier ersten Behandlungswochen und Fortsetzung der Medikation bei den 36 Patienten der Gruppe B in den Therapiegruppen B IV, B III und B II

Hund Nr.	RS	Herzinsuffizienzgrad			
		IV	III	II	I
B IV 1	SV-RS				
B IV 2	SV-RS				
B IV 4	SV-RS				
B IV 5	SV-RS				
B IV 6	SV-RS				
B IV 7	SV-RS				
B IV 8	SV-RS				
B IV 9	SV-RS				
B IV 10	SV-RS				
B IV 12	SV-RS				
B IV 13	SV-RS				
B IV 15	SV-RS				
B IV 16	SV-RS				
B IV 17	SV-RS				

Fortsetzung Tabelle 17:

Hund Nr.	RS	Herzinsuffizienzgrad			
		IV	III	II	I
B IV 18	SV+V-RS				
B IV 19	SV+V-RS				
B IV 20	SV+V-RS				
B IV 21	SV+V-RS				
B IV 22	SV+V-RS				
B IV 24	V-RS				
B IV 25	SV+V-RS				
	+SKT				
B IV 26	SV-RS				
B IV 28	V-RS				
B IV 29	SV-RS				
	+SKT				
B IV 30	V-RS				
B IV 31	SKT				
B IV 32	SKT				
B IV 35	SKT				

Fortsetzung Tabelle 17:

Hund	RS	Herzinsuffizienzgrad			
Nr.		IV	III	II	I
B III 3	SV-RS				
B III 11	SV-RS				
B III 14	SV-RS				
B III 23	SV-RS				
B III 27	SV-RS				
	+SKT				
B III 34	SKT				
B III 36	SKT				
B II 33	SKT				

Aus Tabelle 17 geht hervor:

In der Therapiegruppe B IV wurde durch zusätzliche Gabe von Captopril in zehn von 27 Fällen eine Verbesserung um ein weiteres Grad erreicht.

Der Hund B IV 6 (Vorhofflimmern, Aszites) blieb trotz zweiwöchiger Behandlung mit Digoxin und täglicher Furosemidgabe unverändert im Herzinsuffizienzgrad IV.

Nach einwöchiger Captoprilgabe wurde zwar eine Verbesserung nach Grad III festgestellt, doch einen Tag später verschlechterte sich sein Zustand wieder, und er starb.

Die Hunde B IV 4, 12, 13 (alle drei mit Vorhofflimmern, Aszites) und B IV 21 (Vorhofflimmern und vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen, Aszites) verbesserten sich in einer Woche durch Behandlung mit Digoxin und täglicher Furosemidgabe von Grad IV nach Grad III. Ab der zweiten Woche erhielten die Patienten neben Digoxin und Spironolakton/Thiazid Furosemid als Dauermedikation an drei Tagen pro Woche. Die Zugabe von Captopril verbesserte den Zustand dieser vier Patienten in den darauffolgenden zwei Wochen um eine weitere Stufe nach Grad II.

Die Hunde B IV 8 (Vorhofflimmern), B IV 20 (Vorhofflimmern und vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen) und B IV 26 (Vorhofextrasystolen) bekamen in der ersten Woche Digoxin und Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung und Spironolakton/Thiazid ab dem dritten Behandlungstag als Dauermedikation. Nach dieser Woche wurden sie in Herzinsuffizienzgrad III eingestuft. Ab der zweiten Woche wurde die Therapie mit Digoxin, Spironolakton/Thiazid und Furosemid an zwei Tagen pro Woche fortgesetzt. Bei der Nachuntersuchung wurden sie wieder dem Herzinsuffizienzgrad III zugeordnet. Die zusätzliche Gabe von Captopril ermöglichte innerhalb weiterer zwei Wochen die Einstufung dieser drei Patienten in Grad II.

Bei Patient B IV 9 (Vorhofflimmern, Aszites) wurden 1,5 l serohämorrhagische Flüssigkeit aus dem Abdomen entfernt. Digoxin und Furosemid täglich bis zur vollständigen Resorption des Bauchhöhlenergusses ermöglichten nach einer Woche die Einstufung in Herzinsuffizienzgrad III. Ab der zweiten Woche wurde Digoxin und Spironolakton/Thiazid gegeben. Die Nachuntersuchung am Ende der

zweiten Behandlungswoche ergab wieder Grad III. Die zusätzliche Applikation von Captopril verbesserte den Zustand dieses Patienten um eine weitere Stufe nach Grad II.

Der Hund B IV 32 (Sinusknotentachykardie) erhielt Digoxin, Furosemid in viertägiger Anfangsbehandlung und Spironolakton/Thiazid ab dem dritten Behandlungstag als Dauermedikation. Nach zwei Wochen wurde der Herzinsuffizienzgrad III diagnostiziert. Die Zugabe von Captopril brachte eine weitere Verbesserung nach Grad II.

In der Therapiegruppe B III wurde durch zusätzliche Gabe von Captopril in drei von sieben Fällen eine Verbesserung um ein weiteres Grad erreicht.

Der Hund B III 36 (Sinusknotentachykardie) zeigte weder nach der ersten Behandlungswoche mit Digoxin und Spironolakton/Thiazid, noch nach der zweiten Behandlungswoche mit Digoxin, Spironolakton/Thiazid und Furosemid an drei Tagen pro Woche eine Gradverbesserung. Nach zusätzlicher Gabe von Captopril wurde eine Verbesserung von Grad III nach Grad II festgestellt.

Die Patienten B III 23 (Vorhofextrasystolen) und B III 34 (Sinusknotentachykardie) verbesserten sich in zwei Wochen durch Behandlung mit Digoxin und Spironolakton/Thiazid von Grad III nach Grad II. Nach Zugabe von Captopril konnten sie bei der Nachuntersuchung dem Grad I zugeordnet werden.

Der Hund B II 33 verbesserte sich weder in der ersten Behandlungswoche mit Digoxin, noch in der zweiten Behandlungswoche mit Spironolakton/Thiazid. Durch zusätzliche Gabe von Captopril wurde sein Herzinsuffizienzgrad von II nach I verbessert.

Bei drei (B IV 6, B III 36, B II 33) von vier Hunden, die ursprünglich keine Besserung zeigten, wurde mit zusätzlicher Gabe von Captopril eine Verbesserung um einen Grad erzielt.

Bei 11 (B IV 4, 8, 9, 12, 13, 20, 21, 26, 32, B III 23, 34) von 24 Hunden, die nur eine Verbesserung von einem Grad zeigten, wurde mit zusätzlicher Gabe von Captopril eine Verbesserung um ein weiteres Grad erreicht.

Zusammenfassung

Tabelle 18: Zusatzerfolg der Behandlung mit Captopril in der Gruppe B in den einzelnen Therapiegruppen

Therapie- gruppe	n	Verbesserung um		
		2 Grade	1 Grad	keine
B IV	27*	—	10	17
B III	7	—	3	4
B II	1	—	1	—
insgesamt	35	—	14	21
in Prozent	100	—	40	60

* Der Hund B IV 18 verstarb, bevor Captopril eingesetzt werden konnte.

Bei 40% (n=14) der Hunde der Gruppe B (n=35) wurde durch den Einsatz von Captopril ein zusätzlicher Behandlungserfolg gegenüber der klassischen Behandlungsmethode erzielt, 60% (n=21) blieben unverändert (Tab. 18).

Der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad verbesserte sich signifikant von 2,6 nach 2,2 ($p < 0,001$).

2.2.3. Therapieerfolg der gesamten Behandlung in Gruppe B

Tabelle 19: Herzinsuffizienzgradveränderung in Gruppe B

Herzinsuffizienzgrad	Zahl der Patienten		
	vor der Behandlung	nach der antiarrhythmischen und diuretischen Therapie	nach der Zusatzbehandlung mit Captopril
IV	28	1	-
III	7	19	10
II	1	15	22
I	-	-	3
insgesamt	36	35	35

Die Tabelle 19 faßt die kontinuierliche Verbesserung der im Versuch stehenden Hunde zusammen:

Bei der ersten Vorstellung (vor der Behandlung) der Patienten betrug der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad der Gruppe B 3,8.

Die antiarrhythmische und diuretische Therapie verbesserte den durchschnittlichen Herzinsuffizienzgrad signifikant nach 2,6 ($p < 0,001$).

Durch die Zusatzbehandlung mit Captopril wurde schließlich ein durchschnittlicher Herzinsuffizienzgrad von 2,2 erreicht. Die Verbesserung von Herzinsuffizienzgrad 2,6 nach 2,2 ist ebenfalls statistisch abgesichert ($p < 0,001$).

2.2.4. Therapiekontrolle in der Gruppe B

Kurzzeittherapiekontrolle

(Tab. 20, Seite 82 bis 84)

Eine Therapiekontrolle der antiarrhythmischen und diuretischen Behandlung (ohne Captopril) in den ersten drei Wochen besteht bei allen 36 Hunden der Gruppe B (Therapieerfolg siehe 2.2.1.).

Der Hund B IV 18 wurde eine Woche nach Therapiebeginn nachuntersucht und starb zwei Tage später. Er bekam kein Captopril und wird daher von der Auswertung der Behandlung mit Captopril ausgeklammert.

Alle 35 Hunde der Gruppe B, die die Zusatzbehandlung mit Captopril bekamen wurden von der zweiten bis einschließlich vierten Behandlungswoche ebenfalls nachuntersucht (Therapieerfolg siehe 2.2.2.). Der Hund B IV 6 starb in der vierten Woche.

Langzeittherapiekontrolle

(Tab. 20, Seite 82 bis 84)

Zu 14 Hunden der Gruppe B, die im Zeitraum von fünf bis 28 Wochen nicht vorgestellt wurden, ist keine Aussage zum Langzeittherapieerfolg möglich.

Nach dem Anfangsbehandlungszeitraum von vier Wochen konnten 57% (n=20) der im Versuch stehenden Hunde über einen längeren Zeitraum überwacht werden.

Elf dieser 20 Patienten sind Hunde ohne Therapiezusatzerfolg durch Captopril:

Die Nachuntersuchung der Hunde B IV 1 (Vorhofflimmern) nach 27 Wochen und B IV 7 (Vorhofflimmern) nach 22 Wochen ergab eine Gradverschlechterung von Grad II nach Grad III. Der bis dahin erfolgten Therapie mit Digoxin, Spironolakton/Thiazid und Captopril wurde Furosemid an drei Tagen pro Woche hinzugefügt. Die Nachuntersuchungen, je eine Woche nach dieser Maßnahme, ergaben eine Besserung nach Grad II.

Die Zugabe von Furosemid in Grad III entspricht den Therapierichtlinien von Seite 49, weshalb das Behandlungsergebnis dieser beiden Hunde als Langzeittherapieerfolg gerechnet wird.

Der Überwachungszeitraum reichte bei den Hunden B IV 15 und 17 über sieben Wochen, bei den Hunden B IV 19 und 22 über neun Wochen, bei Hund B IV 16 über zehn Wochen, bei Hund B III 14 über 12 Wochen, bei Hund B IV 28 über 18 Wochen, bei Hund B III 3 über 19 Wochen, bei Hund B IV 7 über 23 Wochen, bei Hund B IV 31 über 24 Wochen, bei Hund B IV 1 über 28 Wochen (Therapieerfolg siehe 2.2.1.).

Neun dieser 20 Patienten waren Hunde mit Therapiezusatzerfolg durch Captopril:

Bei diesen neun Tieren wurde die Therapie unverändert weitergeführt.

Der Hund B III 23 konnte sechs Wochen, der Hund B IV 26 sieben Wochen, der Hund B IV 20 zehn Wochen, die Hunde B IV 8 und 21 und B III 34 11 Wochen, der Hund B IV 12 17 Wochen und die Hunde B IV 4 und 9 24 Wochen überwacht werden (Therapieerfolg siehe 2.2.2.).

Der durchschnittliche Therapiekontrollzeitraum dieser 20 Hunde beträgt $14,4 \pm 6,9$ Wochen.

Tabelle 20: Nachuntersuchungen, die in Gruppe B stattgefunden haben

Hund Nr.	Nachuntersuchung nach									
	1 W	2 W	3 W	4 W	5-8 W	9-12 W	13-16 W	17-20 W	21-24 W	25-28 W
B IV 1	x	x	x							[*] 28W
B IV 2	x	x	[x]							
B IV 4	x	x		x					[x] 24W	
B IV 5	x	x	[x]							
B IV 6	x	x	[x]	tot						
B IV 7		x	x				x		[*] 23W	
B IV 8	x	x		x		[x] 11W				
B IV 9	x	x		x					[x] 24W	
B IV 10	x	x		[x]						
B IV 12	x	x		x				[x] 17W		
B IV 13	x	x		[x]						
B IV 15		x	x		[x] 7W					
B IV 16	x	x		x		[x] 10W				
B IV 17	x		x	x	[x] 7W					
B IV 18	[x]	tot								
B IV 19		x	x						[x] 9W	

Fortsetzung Tabelle 20:

Hund Nr.	Nachuntersuchung nach									
	1 W	2 W	3 W	4 W	5-8 W	9-12 W	13-16 W	17-20 W	21-24 W	25-28 W
B IV 20	x		x	x		☒ 10W				
B IV 21	x	x	x			☒ 11W				
B IV 22	x	x	x			☒ 9W				
B IV 24	x	☒								
B IV 25	x	x	☒							
B IV 26	x	x	x		☒ 7W					
B IV 28	x	x	x					☒ 18W		
B IV 29		x	☒							
B IV 30	x		☒							
B IV 31	x	x	x						☒ 24W	
B IV 32		x		☒						
B IV 35	x	x	☒							
B III 3		x	x					☒ 19W		
B III 11		x	☒							
B III 14	x	x		x		☒ 12W				
B III 23		x		x	☒ 6W					

Fortsetzung Tabelle 20:

Hund Nr.	N a c h u n t e r s u c h u n g n a c h									
	1 W	2 W	3 W	4 W	5-8 W	9-12 W	13-16 W	17-20 W	21-24 W	25-28 W
B III 27		x	☒							
B III 34	x	x		x		☒ 11W				
B III 36	x	x	☒							
B II 33	x	x	☒							

W = Wochen

fettgedruckte Hundenummern = Hunde, bei denen Captopril einen zusätzlichen Therapieerfolg brachte

* = Langzeittherapiekontrolle, bei der die diuretische Therapie neu eingestellt wurde

☒ = letzte Nachuntersuchung

D. DISKUSSION

Die Kardiologen halten den Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (CE-Hemmer) Captopril für ein wirkungsvolles Zusatztherapeutikum bei der chronischen Herzinsuffizienz des Menschen (30, 86, 143, 145), das in dieser Untersuchung klinisch am chronisch herzinsuffizienten Hund getestet wurde.

Methodische Probleme

Wegen der schlechten Prognose der chronischen Herzinsuffizienz in Grad III und IV (97) und der Einbeziehung auf Herzglykoside und Diuretika refraktärer Patienten, deren Zustand sich stetig verschlechtert hatte, wurde, wie in fast allen humanmedizinischen Studien (143), auf Placebokontrollen verzichtet.

Da es schwierig ist, das Einverständnis von den Hundebesitzern zu bekommen, ihre Tiere zu hospitalisieren, um unter Narkose Katheter legen zu können und nach einer notwendigen Erholungszeit von einigen Tagen die Hunde zu trainieren, während der Messungen in kleinen Käfigen ruhig zu liegen, und andererseits keine Versuchshunde zur Verfügung standen, wurde auf invasive hämodynamische Messungen verzichtet.

Nach POUCHELON (persönliche Mitteilung, 1985) können die Ergebnisse hämodynamischer Messungen am Menschen weitgehend auf den Hund übertragen werden.

FISCHER (1982) fordert als maßgebendes Kriterium für einen erfolgreichen Therapieeffekt mit Vasodilatoren anstelle der Verbesserung hämodynamischer Größen eine Minderung des Beschwerdebildes. Er meint, daß in vielen Studien das klinische Korrelat zugunsten der Hämodynamik vernachlässigt wird, da sich diese leichter objektivieren läßt (54).

Aufgrund dieser Überlegungen sollte Captopril nur klinisch erprobt werden.

Doch die klinische Erprobung von Captopril ist beim Hund schwerer objektivierbar als beim Menschen. Standardisierte Belastungstests wie Fahrrad fahren, bei dem nach genau festgelegten Protokollen (Beispiel: NAUGHTON-Protokoll, 5, 140 oder BRUCE-Protokoll, 38) die höchstmögliche Belastungszeit und die maximale Arbeitsbe-

lastung gemessen werden, sind beim Hund schwer durchführbar. Ermüdbarkeit (körperliche Belastungsfähigkeit, Atembeschwerden und Husten bei verschiedenen Aktivitätsstufen) sind beim ambulant behandelten Hund wichtige Kriterien, die vom Besitzer und Untersucher subjektiv beurteilt werden. Das klinische Bild und zusätzlich die röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchung ermöglichen die Zuordnung eines Patienten zu einem bestimmten Herzinsuffizienzgrad.

Im Gegensatz zur schnellen (wenige Tage) Beurteilungsmöglichkeit des Lungenfeldes bedarf es zur signifikanten Veränderung des Verhältnisses der Herz/Thorax-Fläche 12 Monate (114). Eine Untersuchung, die das Verhältnis der Herz/Thorax-Fläche vor und nach drei Monaten Behandlung auswertete, fand keine signifikante Änderung (126). Außerdem erschweren Systole und Diastole die Auswertung der Fläche des Herzschatzens (139). Rhythmusstörungen werden durch die antiarrhythmische Therapie zwar abgeschwächt (Herzfrequenzerniedrigung), jedoch in der Regel nicht zum völligen Verschwinden gebracht (139).

Trotz dieser methodischen Probleme, die die Objektivierbarkeit dieser Arbeit erschweren, sollte untersucht werden, ob mit Captopril eine deutliche klinische Besserung, das heißt Herzinsuffizienzgradverbesserung, möglich ist.

Dosierung von Captopril und Diuretika

Da bei der Untersuchung in Maisons Alfort die Sonden und Meßgeräte für hämodynamische Messungen nicht zur Verfügung standen, konnte eine exakte individuelle Dosissteigerung von Captopril bis zum maximalen positiven hämodynamischen Effekt (127) nicht vorgenommen werden. Es wurde deshalb stets mit einer gemäßigten Dosierung von 1 mg/kg KGW und Tag begonnen, die in der Regel im gesamten Untersuchungszeitraum ausreichte. Geringe Dosierungsungenauigkeiten waren zu erwarten, da Tabletten zu je 25 mg zur Verfügung standen, die von den Besitzern nur halbiert oder geviertelt werden konnten. Dies führte aber in keinem der Fälle zu Nebenwirkungen durch erhöhte (Anorexie, Schwindel, Synkopen, Exanthem) bzw. durch zu niedrige Dosierungen (Verschlechterung des Herzinsuffizienzgrades).

Die Dosiswirkungskurve von Captopril verläuft ab dem Bereich von 1-2 mg/kg KGW sehr flach (3), so daß eine Dosiserhöhung nur zu einer längeren Wirkungsdauer führt, doch dabei die Häufigkeit der Nebenwirkungen ansteigt (151). Daher ist anstelle einer weiteren Dosissteigerung eine Diuretikagabe bzw. eine Verstärkung der Diurese sinnvoller, zumal die Diuretika selbst in niedriger Dosierung das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA-System) aktivieren (Blutvolumenzunahme), das direkt durch die CE-Hemmer blockiert wird. Die Diuretika erhöhen also die Effektivität der CE-Hemmer (25).

Bei acht Hunden der Therapiegruppe A IV, die nach einwöchiger Behandlung den Herzinsuffizienzgrad III erreicht haben, wurde daher zusätzlich zu Captopril und Spironolakton/Thiazid Furosemid gegeben, worauf sich zwei dieser acht Hunde weiter nach Grad II verbesserten. Von fünf Hunden der Therapiegruppe A III, die nach einwöchiger Behandlung mit Captopril und Spironolakton/Thiazid keine Besserung zeigten, verbesserten sich vier durch Zugabe von Furosemid nach Grad II und ein Hund sogar nach Grad I. In der Langzeitkontrolle verschlechterten sich fünf Hunde der Gruppe A und zwei Hunde der Gruppe B. In sechs von den sieben Fällen wurde nachgewiesen, daß durch alleinige Verstärkung der Diurese die ursprünglich erzielte Herzinsuffizienzgradverbesserung wieder hergestellt wurde.

Daraus wird deutlich, daß eine Diuresesteigerung bei gleichzeitiger Captoprilgabe sowohl in der Kurzzeittherapie als auch in der Langzeitbehandlung bei einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz direkt zu einer Herzinsuffizienzgradverbesserung führen kann. Die körpereigene Gegenregulation über das RAA-System ist nicht in der Lage, der diuretischen Kreislaufentlastung so stark entgegenzuwirken, wie das ohne gleichzeitige Hemmung der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II durch Captopril der Fall wäre.

Gruppe A

Captopril schwächt durch die CE-Hemmung neben der Aldosteronproduktion auch die durch Angiotensin II bedingte Vasokonstriktion ab (18, 31, 40, 86, 96, 109, 115, 129, 142, 145, 151). Weitere

Wirkungskomponenten wie der Eingriff in das Kinin-Prostaglandin-System (51, 129, 143, 152, 157) und die Reduktion des sympathischen Vasokonstriktortonus (29, 36, 87, 129, 143) versprechen zusätzliche positive Effekte.

Die Diuretika sind in allen Fällen der kongestiven Herzinsuffizienz Medikamente erster Wahl (19, 21, 49, 134).

Im Gegensatz zu den humanmedizinischen Behandlungsschemen wurden die chronisch herzinsuffizienten Hunde, die keine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung hatten, mit Captopril und Diuretika, jedoch ohne Herzglykoside behandelt, um so den therapeutischen Erfolg der neuen Konzeption besser beurteilen zu können. Der systematische Einsatz der Herzglykoside bei chronischer Herzinsuffizienz wird derzeit ohnehin von mehreren Autoren in Frage gestellt (42, 43, 75, 77, 84, 92, 105, 106, 118, 123). Untersuchungen am Menschen (45, 90, 93) und verschiedene Tiermodelle (12, 19, 85) zeigen, daß bei chronischer Herzinsuffizienz die diastolische Reserve vor der systolischen verbraucht wird, also zu Beginn einer Herzerkrankung die Myokardkontraktilität weitgehend erhalten bleibt. Dies wurde bei durch Klappeninsuffizienz ausgelösten Herzinsuffizienzen gezeigt (90,93). Außerdem halten mehrere Autoren Herzinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz bei weitgehend normaler Myokardkontraktilität für eine gute Indikation der Nachlastsenker (80, 91, 94).

Bei 19 unvorbehandelten Hunden der Gruppe A, die laut Vorbericht erst seit einigen Wochen und zum Teil wenigen Monaten Herzinsuffizienzsymptome zeigten und die alle eine auskultatorisch gesicherte Mitralinsuffizienz hatten, bot sich die Therapie mit Captopril besonders an. Eine Herzinsuffizienzgradverbesserung von 3,5 nach 2,3 ($p < 0,001$) bei diesen 19 Hunden bestätigt obige Überlegungen.

Insgesamt wurde in den beiden ersten Behandlungswochen bei 31 Hunden der Gruppe A ohne Rhythmusstörung in 90% ($n=28$) der Fälle ein Behandlungserfolg festgestellt, wobei in 32% ($n=10$) eine Besserung um zwei Grade und in 58% ($n=18$) eine Besserung um einen Grad erzielt wurde. Dies entspricht einer durchschnittlichen Herzinsuffizienzgradverbesserung von 3,4 nach 2,2 ($p < 0,001$).

Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit der Captopril-Retrospektivuntersuchung von ROMANKIEWICZ (1983) überein, der durch Zusammen-

fassung von 9 verschiedenen klinischen Untersuchungen am Menschen in 85% der chronisch herzinsuffizienten Patienten eine Besserung errechnete, wobei in 25% eine Besserung um zwei Grade und in 60% eine Besserung um einen Grad notiert wurde (143).

Die durchschnittliche Herzinsuffizienzgradverbesserung von neun verschiedenen Untersuchungen zu Captopril mit insgesamt 103 Patienten aus Tabelle 2 von Seite 21 ist von 3,7 nach 2,2. Auch das stimmt mit dem Gesamtergebnis aus Gruppe A gut überein.

Obwohl die Hunde der Gruppe A kein Herzglykosid bekamen, wurden ebenso gute Ergebnisse erzielt wie bei chronisch herzinsuffizienten Menschen, die zusätzlich zu einer optimal eingestellten Captoprildosis (hämodynamische Messungen) neben Diuretika stets Herzglykoside bekamen. Der Schluß liegt nahe, daß Herzglykoside bei chronischer Herzinsuffizienz ohne Rhythmusstörung und ohne Tachykardie beim Hund in vielen Fällen keine wesentliche zusätzliche Herzinsuffizienzgradverbesserung bewirken können.

Diese These wird von den 12 Hunden der Gruppe A, bei denen eine auf Herzglykoside und Diuretika refraktäre Herzinsuffizienz gesichert wurde, gestützt. Die durchschnittliche Herzinsuffizienzgradverbesserung dieser 12 herzoglykosidrefraktären chronisch herzinsuffizienten Hunde betrug 3,3 nach 2,1 ($p < 0,001$).

Es gibt zwei mögliche Erklärungen, weshalb in weit fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadien oft keine Besserung mit Herzglykosiden erzielt werden kann: Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Kontraktilität (90, 93) oder hyperkinetischem Ventrikel (42) kann die Kontraktilitätskraft therapeutisch kaum gesteigert werden. In einigen Fällen kann die Funktion des Myokards bereits soweit gestört sein, daß durch die Herzglykoside keine Verbesserung der Myokardkontraktilität mehr möglich ist (92).

Echokardiographische Untersuchungen beim Hund werden in Zukunft zeigen, in welchem Ausmaß bei den einzelnen Patienten die Myokardkontraktilität bei Herzinsuffizienz verändert ist und damit bei der Indikationsstellung für Herzglykoside eine entscheidende Hilfe sein.

Die drei Hunde (10%) der Gruppe A, die innerhalb der beiden ersten Behandlungswochen starben, wurden im Herzinsuffizienzgrad IV vorgestellt: Der 14 jährige Hund A IV 28, der bereits vor einem Jahr eine röntgenologisch gesicherte globale Kardiomegalie hatte,

wurde bereits seit drei Jahren mit Digoxin und seit einem Jahr mit stetig steigenden Diuretikadosen vorbehandelt. Er verstarb im Krankheitsendstadium. Bei den unvorbehandelten Hunden A IV 5 und 14 kann ein Therapieversagen nicht ausgeschlossen werden.

ROMANKIEWICZ (1983) berichtet in seiner Retrospektivuntersuchung in 1,5% von Verschlechterung und in 13,5% der Fälle von keiner Veränderung des Herzinsuffizienzgrades (143).

Bei 65% (n=20) der Hunde der Gruppe A wurde der Therapieerfolg über 11,4 +/- 8,8 Wochen (Spannweite drei bis 28 Wochen) bestätigt.

In neun Langzeitstudien beim Menschen (1, 3, 5, 6, 7, 26, 47, 108, 114) wurde die Herzinsuffizienzgradverbesserung über durchschnittlich sieben Monate gesichert. ROMANKIEWICZ (1983) berichtet in seiner Retrospektivuntersuchung, daß in Langzeitstudien über durchschnittlich viereinhalb Monate an chronisch herzinsuffizienten Menschen, die nach der klassischen Konzeption vorbehandelt wurden, mit Captopril in 80-85% eine signifikante Verbesserung der Herzfunktion, der Symptomatik (NYHA-Klassifikation) und der Belastungsfähigkeit erzielt wurde.

Gruppe B

Durch Vergleich der Herzinsuffizienzgrade bei der ersten Vorstellung der Patienten ohne Rhythmusstörung in Gruppe A (55%, n=17, im Grad IV und 45%, n=14, in Grad II und III) und der Patienten mit Rhythmusstörungen einschließlich Sinusknotentachykardie in Gruppe B (78%, n=28, im Grad IV und 22%, n=8, in Grad II und III) geht hervor, daß Rhythmusstörungen meist sehr schwerwiegende Komplikationen einer Herzerkrankung sind. Deshalb wurden die Hunde der Gruppe B in den ersten beiden Wochen zunächst neben Diuretika gezielt mit Antiarrhythmika behandelt.

In der vorliegenden Untersuchung war man bei supraventrikulären Rhythmusstörungen 29 mal mit dem Herzglykosid Digoxin und bei ventrikulären Rhythmusstörungen dreimal mit dem Antiarrhythmikum Aprindin erfolgreich. Durchschnittlich verbesserten sich die Patienten ohne Behandlung mit Captopril von Herzinsuffizienzgrad 3,8 nach 2,6 ($p < 0,001$).

Dieses Ergebnis steht mit einer Reihe von Autoren im Einklang,

die die Herzglykoside aufgrund ihrer negativ bathmotropen Wirkung auf Vorhofebene und ihrer negativ dromotropen Wirkung bei supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen als Mittel der Wahl betrachten (44, 49, 86, 90, 105, 118).

Bei ventrikulären Rhythmusstörungen hat man in Maisons Alfort mit Aprindin seit 1979 guten Erfolg (137, 140).

Die antiarrhythmische und diuretische Therapie wurde in der Langzeitbehandlung der Gruppe B beibehalten. Zusätzlich wurde ab der dritten Woche Captopril zugegeben. Dadurch wurde bei 40% ($n=14$) der Patienten eine zusätzliche Verbesserung um einen Herzinsuffizienzgrad erzielt. Durchschnittlich verbesserten sich die Hunde aus Gruppe B damit von Herzinsuffizienzgrad 2,6 nach 2,2 ($p < 0,001$).

Bei dem siebenjährigen Rottweiler B IV 6 mit Vorhofflimmern, der in der dritten Behandlungswoche starb, bestanden weder auskultatorisch noch röntgenologisch (globale Kardiomegalie ohne auffallende Vergrößerung des Schattens des linken Vorhofes) Hinweise für eine Mitralinsuffizienz. Eine idiopathische Kardiomyopathie als Ursache der Herzinsuffizienz ist wahrscheinlich. Da Tachyarrhythmien jüngerer Hunde der größeren Rassen prognostisch ungünstig beurteilt werden (97) und dieser Hund laut Vorbericht schon seit acht Monaten an Herzinsuffizienz litt, wird hier kein Therapieversagen, sondern ein Krankheitsendstadium angenommen.

Bemerkenswert ist, daß bei drei von vier Hunden der Gruppe B, die auf antiarrhythmische und diuretische Therapie refraktär waren, durch Zugabe von Captopril eine Verbesserung des Herzinsuffizienzgrades erfolgte.

Bei 57% ($n=20$) der Hunde der Gruppe B ($n=36$) wurde der Therapieerfolg über 14,4 $\pm$ 6,9 Wochen (Spannweite fünf bis 28 Wochen) bestätigt.

Captopril scheint also auch bei chronischer Herzinsuffizienz mit Rhythmusstörungen die antiarrhythmische, die die Herzfrequenz verlangsamende und die diuretische Therapie wirkungsvoll zu unterstützen, teilweise eine weitere Herzinsuffizienzgradverbesserung zu ermöglichen und die Gradverbesserung meist über einen längeren Zeitraum zu stabilisieren.

Ein direkter Vergleich des Ergebnisses aus Gruppe B mit Captoprilstudien am Menschen ist nicht möglich, da diese in ihrem Pa-

tientenmaterial nicht zwischen Herzinsuffizienz mit und ohne Rhythmusstörungen unterscheiden bzw. keine entsprechende Untersuchung an herzinsuffizienten Menschen mit Rhythmusstörungen in der Literatur gefunden werden konnte.

Gruppe A und B

In dieser Studie verbessert sich bei 94% (n=62) der mit Captopril behandelten Hunde der Herzinsuffizienzgrad und damit die körperliche Belastbarkeit. Erklärt wird dies in Gruppe A hauptsächlich mit dem Anstieg der Schlagleistung durch die arterielle Gefäßerweiterung (90, 149). Die ebenfalls aus der arteriellen Gefäßerweiterung resultierende verminderte Regurgitation bei Mitralinsuffizienz (90, 91) und die venöse Gefäßerweiterung wirken dem Lungenödem mit Atembeschwerden und Husten entgegen (54). Die venöse Gefäßerweiterung hemmt außerdem die Aszitesbildung (90, 138). Die Stauungssymptome im großen und kleinen Kreislauf konnten bei allen Hunden weitgehend beseitigt werden. Die Diuretika unterstützen dabei die entlastende Therapie mit Captopril (25).

Die Klappeninsuffizienz des Hundes scheint eine gute Indikation für Vorlastsenker (129) sowie für Nachlastsenker (73, 148), also auch für Captopril (155) zu sein. Bei Mitralinsuffizienz stellt das linksventrikuläre Volumen eine wesentliche Determinante der regurgitierten Blutmenge dar. Captopril vermindert das linksventrikuläre Volumen und verkleinert so die anatomische Öffnung zwischen Vorhof und Kammer. Damit wird die Regurgitation vermindert und der Vorwärtsblutfluß erhöht. Außerdem ist durch die Verminderung des Ventrikelvolumens eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, eine Verbesserung des subendokardialen Blutflusses und somit auch eine Steigerung der Kontraktilität zu erwarten (129). Besonders die Behandlungsergebnisse der Hunde der Gruppe A, die zu 97% (n=30), aber auch die Hunde der Gruppe B, die zu 72% (n=26) Mitralinsuffizienz aufweisen, bekräftigen diese Meinung.

Im Gegensatz zu den meisten Untersuchungen am Menschen, die Cap-

topril nur im Herzinsuffizienzgrad III und IV einsetzen (143), wurde in dieser Untersuchung Captopril auch im Herzinsuffizienzgrad II gegeben. Alle vier Hunde aus Gruppe A, die im Herzinsuffizienzgrad II vorgestellt wurden, verbesserten sich nach Grad I, wobei dieser Therapieerfolg dreimal mit Captopril als alleinigem Arzneimittel erreicht wurde. Nur ein Hund in Gruppe B wurde im Herzinsuffizienzgrad II vorgestellt. Er verbesserte sich erst durch die Zusatztherapie mit Captopril nach Grad I. Es handelt sich hier zwar nur um fünf Fälle, jedoch alle reagierten auf die Captoprilgabe mit Herzinsuffizienzgradverbesserung. Man kann also auch im Herzinsuffizienzgrad II eine positive Captoprilwirkung, das heißt wenn schon keine Besserung, so doch eine Stabilisierung des Herzinsuffizienzgrades erwarten. Untersuchungen an größeren Therapiegruppen mit Herzinsuffizienzgrad II wären jedoch wünschenswert.

Nebenwirkungen durch Captopril zwangen in keinem der Fälle aus Gruppe A und B zum Abbruch der Therapie.

Bei einigen Hunden verminderte sich zwar der Appetit in den ersten beiden Therapiewochen etwas, wurde aber innerhalb der darauf folgenden Wochen wieder besser.

Sollte eine anfängliche Verschlechterung des Appetits direkt mit Captopril zusammenhängen (143), so scheint diese durch die Verbesserung des Herzinsuffizienzgrades und der damit verbundenen Verbesserung des Wohlbefindens in der Langzeittherapie wieder aufgehoben zu werden.

Hypotension mit Schwindel und Bewußtlosigkeit tritt beim Menschen selten auf (102, 157), besonders wenn die Therapie mit niedriger Dosierung begonnen wird (27). Bei keinem der 67 Hunde wurden durch Captopril Schwindel (unsicherer Gang) oder gar Bewußtseinsverlust provoziert. Da der Hund von Natur aus den Kopf tiefer trägt als der Mensch und außerdem Captopril mit 1(bis 2)mg/kg KGW niedrig dosiert ist, war das auch nicht zu erwarten.

Ein Exanthem wird beim Menschen nur im oberen Dosisbereich als Nebenwirkung beobachtet (151). Es wird auf die niedrige Captoprildosis zurückgeführt (143), daß es in der vorliegenden Untersuchung beim Hund in keinem der Fälle auftrat. Ein geringes Absinken der Herzfrequenz ist auch beim Menschen weder eine be-

deutende, noch eine konstant auftretende Nebenwirkung (7, 143). Es erschien wegen verschiedener äußerer Einflüsse bei der Untersuchung (ungewohnte Umgebung, andere Hunde, Angst) nicht sinnvoll, geringe Herzfrequenzveränderungen in dieser Arbeit auszuwerten.

In dieser Studie wird der gute Therapieerfolg durch Captopril und Diuretika besonders bei den Patienten ohne Rhythmusstörung deutlich. Doch auch der Zusatztherapieerfolg mit Captopril bei den Patienten mit Rhythmusstörungen zeigt die Wirksamkeit der neuen Therapiekonzeption.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Captopril wird in vielen Untersuchungen als neue wirkungsvolle Zusatztherapie in Grad III und IV der chronischen Herzinsuffizienz des Menschen beschrieben.

Anhand klinischer, röntgenologischer und elektrokardiographischer Untersuchungen wurden 67 chronisch herzinsuffiziente Hunde gemäß der New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassifikation, modifiziert nach ETTINGER und SUTER und POUCHELON einem der Herzinsuffizienzgrade II-IV zugeteilt.

Bei 31 ambulanten Patienten ohne Rhythmusstörung (Gruppe A) konnte durch Behandlung mit Captopril in einer Dosierung von 1-2 mg/kg KGW, auf zweimal täglich verteilt und leichter bzw. forcierter Diurese je nach Schwere der Stauungssymptome, jedoch ohne Herzglykosidgabe, der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad von 3,4 nach 2,2 verbessert werden. Es handelte sich hierbei um 19 unvorbehandelte Hunde mit Herzinsuffizienz (durchschnittliche Gradverbesserung von 3,5 nach 2,3) und 12 herzglykosidrefraktäre Hunde mit Herzinsuffizienz (durchschnittliche Gradverbesserung von 3,3 nach 2,1). Diese klinische Besserung, die innerhalb einer Woche eintrat, konnte bei 65% (n=20) der Hunde von Gruppe A über einen Beobachtungszeitraum von 11,4 $\pm$ 8,8 Wochen gesichert werden.

Bei 36 ambulanten Patienten mit Rhythmusstörungen einschließlich Tachykardien (Gruppe B) wurde nach anfänglicher (ein bis drei Wochen) antiarrhythmischer und diuretischer Therapie (durchschnittliche Gradverbesserung von 3,8 nach 2,6) durch Zusatzbehandlung mit Captopril in der oben angegebenen Dosierung der durchschnittliche Herzinsuffizienzgrad von 2,6 nach 2,2 verbessert. Diese klinische Besserung, die innerhalb einer Woche eintrat, konnte bei 57% (n=20) der Hunde von Gruppe B über einen Beobachtungszeitraum von 14,4 $\pm$ 6,9 Wochen gesichert werden.

Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Therapie erforderten, traten in keinem der 67 untersuchten Fälle auf.

Captopril kann daher beim chronisch herzinsuffizienten Hund mit und ohne Rhythmusstörungen in den Stadien II bis IV als wirkungsvolles Medikament empfohlen werden.

F. SUMMARY

Clinical evaluation on the effect of Captopril to chronic cardiac failure in dogs.

In many investigations the angiotensine-converting-enzyme-inhibitor Captopril is described as a new effective additional therapy in state III and IV of chronic cardiac failure in man.

By clinical, radiographical and electrocardiographical examinations 67 dogs with chronic cardiac failure were classified according to the New-York-Heart-Association (NYHA)-Classification, modified by ETTINGER and SUTER and POUCHOLON, to state II to IV of chronic cardiac failure.

In 31 ambulant patients without arrhythmia (group A) the average state of cardiac failure was improved from 3,4 to 2,2 by treatment with Captopril in a dosage of 1-2 mg/kg body weight twice per day. Additionally slight or forced diuresis according to the importance of the congestive symptoms but without glycoside therapy was carried out. Within group A 19 dogs with cardiac failure without preparatory treatment (average improvement from state 3,5 to 2,3) and 12 dogs with cardiac failure refractory to glycoside therapy (average improvement from state 3,3 to 2,1) were rated. This clinical improvement appearing within one week was found in 65% (n=20) of the dogs in group A during an observation period of 11,4 +/- 8,8 weeks.

In 36 ambulant patients with arrhythmia including tachycardias (group B) the average state of cardiac insufficiency improved from 3,8 to 2,6. After this initial (1-2 weeks) antiarrhythmic and diuretic therapy Captopril was applied as a supplementary treatment (1-2 mg/kg/day), which caused an average improvement from 2,6 to 2,2. This clinical improvement appearing within one week was found in 57% (n=20) of the dogs in group B over an observation period of 14 +/- 6,9 weeks.

Side effects forcing to stop this therapy were not observed in all 67 examined cases.

Captopril is recommended in the chronic cardiac failure of the dog with or without arrhythmia in the state II to IV as an effective drug.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABINADER, E.G., D. SHARIF, T.ROSENFELD und S. MALOUF (1983):
Captopril in refractory heart failure: Clinical and haemodynamic observations.
Cardiology, 70, 326

2. ABRAMS, J. (1980):
Nitrate tolerance and dependence.
Amer. Heart J., 99, 113

3. ALLAL, J., M. PORNIN, F. ROSSI, J.Y. POUPET, J.P. BORDAGE
und R. BARRAINE (1984):
Recherche de la posologie optimale de Captopril dans le
traitement de l'insuffisance cardiaque sévère, par la
surveillance hémodynamique horaire.
Arch. Mal. Coeur, 4, 458

4. ARONOW, W.S. und D.T. DANAHY (1978):
Efficacy of Trimazosin and Prazosin therapy on cardiac and
exercise performance in outpatients with chronic congestive
heart failure.
Amer. J. Med., 65, 155

5. AWAN, N.A., E.A. AMSTERDAM, J. HERMANOVICH, W.J. BOMMER,
K.E. NEEDHAM und D.T. MASON (1982):
Long term haemodynamic and clinical efficacy of Captopril
therapy in ambulatory management of severe chronic con-
gestive heart failure.
Amer. Heart J., 103, 474

6. AWAN, N.A., M.K. EVENSON, K.E. NEEDHAM, A. WIN und D.T. MASON
(1981):
Efficacy of oral angiotensin-converting enzyme inhibition with
Captopril therapy in severe chronic normotensive congestive
heart failure.
Amer. Heart J., 101, 22

7. AWAN, N.A. und D.T. MASON (1982):
Vasodilator therapy of severe congestive heart failure: The special importance of angiotensin-converting enzyme inhibition with Captopril.
Amer. Heart J., 104, 1127

8. AWAN, N.A., R.R. MILLER, M.P. MILLER, K. SPECHT, Z. VERA und D.T. MASON (1978):
Clinical pharmacology and therapeutic application of Prazosin in acute and chronic refractory congestive heart failure.
Amer. J. Med., 65, 146

9. BANDONY, P.Y. und J.P. MERILLON (1981):
Vasodilatateurs et insuffisance cardiaque.
Rev. Prat. (Paris), 31, 533,

10. BAUER, J.H., L.B. JONES und P. GADDY (1984):
Effets du traitement par la Prazosine sur la pression artérielle, la fonction rénale et la composition liquidienne de l'organisme.
J. Amer. Med. Assoc. (Supl.), 9, 43

11. BEAUNE, J. (1982):
Comment modifier le fonctionnement du ventricule gauche.
Rev. Prat. (Paris), 32, 549,

12. BELENKIE, J., J.S. BAUMBER und A. RADEMAKER (1983):
Changes in left ventricular dimensions and performance resulting from acute and chronic volume overload in the conscious dog.
Canad. J. Physiol. Pharm., 61, 1274

13. BELENKIE, I. und A. RADEMAKER (1981):
Acute and chronic changes after aortic valve damage in the intact dog.
Amer. J. Physiol., 241, H95

14. BEISER, G.D., S.E. EPSTEIN, R.E. GOLDSTEIN (1970):
Comparison of the peak inotropic effects of a catecholamine
and a digitalis glycoside in the intact canine heart.
Circulation, 42, 805

15. BERDEAUX, A., J.P. LEROY und R. KECHRID (1982):
Pharmacologie des dérivés nitrés.
Gaz. Méd. de France, 89, 3667

16. BERDEAUX, A., J.P. LEROY und R. KECHRID (1982):
Pourquoi doser les dérivés nitrés?
Gaz. Méd. de France, 89, 3673

17. BERTEL, O. (1983):
Behandlung der Herzinsuffizienz mit Vasodilatoren.
Fortschr. Med., 101, 1437

18. BERTEL, O. (1984):
Vasodilatoren in der Behandlung der Herzinsuffizienz.
Ther. Umsch., 41, 117

19. BLEIFELD, W. (1984):
Strategien der Langzeittherapie bei der fortgeschrittenen,
chronischen Herzinsuffizienz.
Internist, 25, 404

20. BLEIFELD, W., W. KUPPER, P. HAURATH und D. MATHEY (1978):
New and traditional therapy of congestive heart failure.
Amer. J. Med., 65, 203

21. BONAGURA, J.D. (1982):
Fluid and electrolyte management of the cardiac patient.
Small. Anim. Pract., 12, 501

22. BRECKENRIDGE, A. (1982):
Vasodilators in heart failure.
Brit. Med. J., 284, 765

23. BURKHART, F. (1981):
Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit besonderer Berücksichtigung der Vasodilantien.
Ther. Umsch. (Suppl.), 38, 40

24. CASTAIGNE, A., A. ETTNER und E. PALSKEY (1982):
Signes des insuffisances ventriculaires gauches.
Interpretations physiopathologiques.
Rev. Prat. (Paris), 32, 509,

25. CHAN, P.S., M.A. RONSBERG und P. CERVONI (1984):
Acute antihypertensive synergism of angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics.
Fed. Proc., 43, 1346

26. CHARBONNIER, B., C. MONPERE, B. DESVEAUX, P. COSNAY, J.P. FAUCHIER und M. BROCHIER (1984):
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique réfractaire par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Résultats a long terme.
Ann. Cardiol. Angeiol., 33, 233

27. CHATTERJEE, K., J.-L. ROULEAU und W.W. PARMLEY (1982):
Captopril in congestive heart failure: Improved left ventricular function with decreased metabolic cost.
Amer. Heart. J., 104, 1137

28. CLERC, B. (1975):
Utilisation clinique des hétérosides cardiotoniques.
Rec. Méd. Vét., 151, 731

29. CLOUGH, D.P., M.G. COLLIS, J. CONWAY, R. HATTON und J.R. KEDDIE (1982):
Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system.
Amer. J. Cardiol., 49, 1410

30. CODY, R.J. (1984):
Haemodynamic responses to specific renin-angiotensin inhibitors in hypertension and congestive heart failure, a review.
Drugs, 28, 144

31. CODY, R.J., A. COVIT, G. SCHAEER und G. WILLIAMS (1982):
Captopril pharmacokinetics and the acute haemodynamic and hormonal response in patients with severe chronic congestive heart failure.
Amer. Heart J., 104, 1180

32. CODY, R.J. und J.H. LARAGH (1982):
Use of Captopril to estimate renin-angiotensin-aldosterone activity on the pathophysiology of chronic heart failure.
Amer. Heart J., 104, 1184

33. COHN, J.N. (1982):
Vasodilator therapy: Implications in acute myocardial infarction and congestive heart failure.
Amer. Heart. J., 103, 773

34. COLLET, M. (1980):
Notion d'insuffisance cardiaque et compensation cardiovasculaire.
Point Vét., 10, 61

35. COLLET, M. (1980):
Schéma pathogénique des principales manifestations de l'insuffisance cardiaque.
Point Vét., 10, 33

36. COLLIS, M.G. und J.R. KEDDIE (1981):
Captopril attenuates adrenergic vasoconstriction in rat mesenteric arteries by angiotensin-dependent and -independent mechanisms.
Clin. Sci., 61, 281

37. CONRADSON, T.B., L. RYDÉN, S. AHLMARK, H. SAETRE, S. PERSSON und Ö. NYQUIST (1984):
Clinical efficacy of Hydralazine in chronic heart failure:
One year double-blind placebo controlled study.
Amer. Heart J., 108, 1001

38. COWLEY, A.J., K. STAINER, J.M. ROWLEY und J.R. HAMPTON (1984):
Effects of Captopril on abnormalities of the peripheral circulation and respiratory function in patients with severe heart failure.
Lancet, 4, 1120

39. CREAGER, M.A., D.P. FAXON, J.L. HALPERIN, C.D. MELIDOSSIAN, C.H. McCABE, E.C. SCHICK und T.J. RYAN (1982):
Determinants of clinical response and survival in patients with congestive heart failure treated with Captopril.
Amer. Heart J., 104, 1147

40. CURTISS, C., J.N. COHN, T. VROBEL und J.A. FRANCIOSA (1978):
Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure.
Circulation, 58, 763

41. DARKE, P. (1980):
Cardiac disease syndromes in dogs and cats.
In Practice, 2(3), 5

42. DARKE, P.G.G. (1984):
Therapy for cardiac failure in small animals.
Vet. Rec., 115, 329

43. DAVIDSON, C. und D. GIBSON (1973):
Clinical significance of positive inotropic action of Digoxin in patients with left ventricular disease.
Brit. Heart J., 35, 970

44. DIFRUSCIA, R. (1984):;
The use of digitalis glycosides in the dog and cat.
Canad. Vet. J., 25, 135
45. DOUGHERTY, A.H., G.V. NACCARELLI, E.L. GRAY, C.H. HICKS
und R.A. GOLDSTEIN (1984):
Congestive heart failure with normal systolic function.
Amer. J. Cardiol., 54, 778
46. DUCHIN, K.L., S.M. SINGHRI, D.A. WILLARD, B.H. MIGDALOF
und D.N. MCKINSTRY (1982):
Captopril kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther., 31, 452
47. DZAU, V.J., W.S. COLUCCI, G.H. WILLIAMS, G. CURFMAN,
L. MEGGS und N.K. HOLLENBERG (1980):
Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition
in patients with severe congestive heart failure.
New Engl. J. Med., 302, 1373
48. ELKAYAM, M., L. WEBER, C.R. MCKAY und S.H. RAHIMTOOLA (1984):
Differences in haemodynamic response to vasodilatation due to
calcium channel antagonism with Nifedipine and direct-acting
agonism with Hydralazine in chronic refractory congestive
heart failure.
Amer. J. Cardiol., 54, 126
49. ERDMANN, E. (1984):
Stellenwert der Herzglykoside in der Therapie der chronischen
Herzinsuffizienz.
Klin. Wochenschr., 62, 507
50. ETTINGER, S.J. und P.F. SUTER (1970):
Canine cardiology.
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto

51. FADEM, S.Z., G. HERNANDEZ-LLAMAS, R.V. PATAK, S.G. ROSENBLATT, M.D. LIFSCHITZ und J.H. STEIN (1982):
Studies on the mechanism of sodium excretion during drug-induced vasodilatation in the dog.
J. Clin. Invest., 69, 604

52. FAXON, D.P., M.A. CREAGER und J.L. HALPERIN (1982):
Regional circulatory response to converting-enzyme inhibition in congestive heart failure.
Brit. J. Clin. Pharmacol., 14, 179S

53. FERRIS, T.F. und E.K. WEIR (1983):
Effect of Captopril on uterine blood flow and prostaglandin E-synthesis in the pregnant rabbit..
J. Clin. Invest., 71, 809

54. FISCHER, E. (1982):
Die Bedeutung der Vasodilatoren bei der Behandlung der Herzinsuffizienz.
Schweiz. med. Wochenschr., 112, 684

55. FISCHER, E. und W. SIEGENTHALER (1981):
Vasodilatoren bei der Herzinsuffizienz?
Dtsch. med. Wochenschr., 106, 1263

56. FISHER, E.W. (1967):
Cardiac failure.
J. small Anim. Pract., 8, 137

57. FISHER E.W. (1967):
Clinical signs and differential diagnosis of heart disease in the dog.
J. small Anim. Pract., 8, 151

58. FISHER, E.W. (1972):
Heart disease in dog.
J. small Anim. Pract., 13, 533

59. FORRESTER, J.S. und D.D. WATERS (1978):
Hospital treatment of congestive heart failure.
Amer. J. Med., 65, 173

60. FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1980):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, B.I. Wissenschaftsverlag

61. FRABOUL, F. (1984):
Thérapeutique en cardiologie.
La semaine Vétérinaire, 354, 11

62. FRANCIOSA, J.A. und J.N. COHN (1978):
Haemodynamic responsiveness to short- and long-acting
vasodilators in left ventricular failure.
Amer. J. Med., 65, 126

63. FRANCIOSA, J.A. und J.N. COHN (1980):
Sustained haemodynamic effects without tolerance during
long-term Isosorbide Dinitrate treatment of chronic left
ventricular failure.
Amer. J. Cardiol., 45, 648

64. FRANCIOSA, J.A., S.R. GOLDSMITH und J.N. COHN (1980):
Contrasting immediate and long-term effects of Isosorbide
Dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure.
Amer. J. Med., 69, 559

65. FRANCIOSA, J.A., K.T. WEBER, T.B. LEVINE, G.T. KINASEWITZ,
J.S. JANICKI, J. WEST, M.M.J. HENIS und J.N. COHN (1982):
Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart
failure: Lack of difference from placebo.
Amer. Heart. J., 104, 587

66. FRANCOUAL, M. (1983):
Comment prescrire un traitement vasodilatateur dans
l'insuffisance cardiaque chronique?
Rev. Prat. (Paris), 31, 3289,

67. FRANCOUAL, M., D. LELLOUCHE, A. CASTAIGNE, B. ESTAMPES und P. VERNANT (1977):
Les vasodilatateurs:
Traitement de l'insuffisance cardiaque.
Rev. Prat. (Paris), 27, 3169,
68. FRESLON, J.L. (1983):
Médicaments antihypertenseurs et vasodilatateurs.
Gaz. Méd. de France, 90, 1925
69. GOLDBERG, S., T. MANN und W. GROSSMANN (1978):
Nitrate therapy of heart failure in valvular heart disease.
Importance of resting level of peripheral vascular
resistance in determining cardiac output response.
Amer. J. Med., 104, 1393
70. GOULD, L., A.B. CHOKSHI, S. PATEL und G.I. GOMES (1982):
Prazosine therapy in congestive heart failure.
Amer. Heart J., 104, 1393
71. GOULD, L. und R. REDDY (1976):
Appraisal and Reappraisal of cardiac therapy: Phentolamine.
Amer. Heart J., 92, 397
72. GOURGON, R., J.P. MERILLON, A. GUIOMARD, M.A. DUFLOUX, N.D. CURIEN, M. ZYGLMAN, M.C. AUMONT und G. MOTTE (1982):
Insuffisances ventriculaires gauches: Définitions, étiologies, schémas physiopathologiques.
Rev. Prat. (Paris), 32, 499,
73. GREENBERG, B.H. und S.H. RAHIMTOOLA (1981):
Le traitement vasodilatateur dans les cardiopathies valvulaires.
J. Amer. Med. Assoc., 4, 287
74. HAMLIN, R.L. (1972):
Fluid and electrolyte balance in congestive heart failure.
J. Amer. Anim. Hosp. Assoc., 8, 224

75. HAMLIN, R.L. (1977):
New ideas in the management of heart failure in dogs.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 171, 114

76. HAMLIN, R.L. und J.L. HOBSON (1984):
Digoxin in dogs: Once a day or twice a day?
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 184, 953

77. HAMLIN, R.L., F.S. PIPERS und K.L. CARTER (1973):
Treatment of heart failure in dogs without use of digitalis glycosides.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 68, 349

78. HARLY, G. (1983):
Digitoxine et Digoxine. Emploi en médecine canine. Mesure des concentrations plasmatiques chez le chien.
Thèse, École Nationale Vétérinaire d'Alfort

79. HAUF, G.F., P. BUBENHEIMER, E. LÖNNE und H. ROSKAMM (1981):
Behandlung der Stauungsherzinsuffizienz mit Vasodilatoren.
Dtsch. med. Wochenschr., 106, 1607

80. HAUFIN, R.L. und M.D. KITTLESON (1982):
Clinical experience with Hydralazine for treatment of otherwise intractable cough in dogs with apparent left-side heart failure.
J. Amer. Vet. Med., Assoc., 180, 1327

81. HEAVEY, D.J. und J.L. REID (1978):
The effect of SQ 14.225 on baroreceptor reflex sensitivity in conscious normotensive rabbits.
Brit. J. Pharmacol., 64, 389 P

82. HERVÉ, D. (1981):
Insuffisance cardiaque:
Les mesures hygiéniques et les contre-indications.
Point Vet., 11, 87

83. HOFFMAN, H. und J.W. COVELL (1984):
Relationship between ejection phase indices of performance
and myocardial functions during the development of pressure
overload hypertrophy.
Amer. Heart J., 107, 738

84. HULL, S.M. und A. MACKINTOSH (1977):
Discontinuation of maintenance Digoxin therapy in general
practice.
Lancet, 2, 1054

85. HULTGREN, P.B. und A.A. BOVE (1981):
Myocardial blood flow and mechanics in volume overload-
induced left ventricular hypertrophy in dogs.
Cardiovasc. Res., 15, 522

86. IKRAM, H. (1984):
The action of converting enzyme inhibitors in cardiac
failure.
Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol., 6, 213

87. IMAI, Y., K. ABE, M. SEINO, T. HARUYAMA, J. TAJIAMA, M. SATO,
T. GOTO, M. HIWATARI, Y. KASAI, K. YOSHINAGA und H. SEKINO
(1982):
Attenuation of pressor responses to norepinephrine and
pitressin and potentiation of pressor response to angio-
tensin II by Captopril in human subjects.
Hypertension, 4, 444

88. JERIE, P. (1984):
Die Bedeutung der Therapie mit Herzglykosiden.
Digitalis- to use or not to use?
Ther. Umsch., 41(2), 96

89. JONANNOT, P. und S. GAUDEAU (1972):
Comment comprendre l'insuffisance cardiaque?
Gaz. Méd. de France, 79, 5379

90. KITTLESON, M.D. (1983):
Drugs used in the management of heart failure.
In: Current Veterinary Therapy VIII,
Small Anim. Pract., 285
W.B. Saunders-Verlag, Philadelphia
91. KITTLESON, M.D. (1981):
Hydralazine therapy for severe mitral regurgitation in a dog.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 179, 903
92. KITTLESON, M.D., G.E. EYSTER, G.G. KNOWLEN, N.B. OLIVIER
und L.K. ANDERSON (1985):
Efficacy of Digoxin administration in dogs with idiopathic
congestive cardiomyopathy.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 186, 162
93. KITTLESON, M.D., G.E. EYSTER, G.G. KNOWLEN, N.B. OLIVIER
und L.K. ANDERSON (1984):
Myocardial function in small dogs with chronic mitral
regurgitation and severe congestive heart failure.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 184, 455
94. KITTLESON, M.D., G.E. EYSTER, N.B. OLIVIER und L.K.
ANDERSON (1983):
Oral Hydralazine therapy for chronic mitral regurgitation
in the dog.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 182, 1205
95. KITTLESON, M.D. und R.L. HAMLIN (1983):
Hydralazine pharmacodynamics in the dog.
Amer. J. Vet. Res., 44, 1501
96. KNOWLEN, G.G., M.D. KITTLESON, R.F. NACHREINER und
G.E. EYSTER (1983):
Comparision of plasma Aldosterone concentration among
clinical status groups of dogs with chronic heart failure.
J. Amer. Vet. Med. Assoc., 183, 991

97. KRAFT, W. (1984):
 Innere Medizin: Herz- und Kreislauf.
 Kleintierkrankheiten, Band 1, 90
 Eugen Ulmer-Verlag, Stuttgart

98. KRAMER, B.L., B.M. MASSIE und T. TOPIC (1983):
 Controlled trial of Captopril in chronic heart failure:
 A rest and exercise haemodynamic study.
 Circulation, 67, 807

99. KRIPALANI, K.J., D.N. MCKINSTRY, S.M. SINGHVI, D.A. WILLARD,
 R.A. VUKOVICH und B.M. MIGDALOF (1980):
 Disposition of Captopril in normal subjects.
 Clin. Pharmacol. Ther., 27, 636

100. LABÉ, J. und J.P. BEZEAU (1980):
 Formes cliniques de l'insuffisance cardiaque chez le
 chien (1. Partie).
 Point Vét., 10, 31

101. LABÉ, J. und J.P. BEZEAU (1980):
 Formes cliniques de l'insuffisance cardiaque chez le
 chien (2. Partie).
 Point Vét., 10, 27

102. LANTZ, P., E. ENGHOFF, Å. HEDLUND und A. HÄGG (1984):
 Haemodynamic results of perorally administered converting
 enzyme inhibitors in congestive heart failure.
 Scand. J. Urol. Nephrol., 79, 129

103. LARKIN, H. und G. MCCARTHY (1981):
 Common heart diseases of dogs and cats.
 I Clinical signs and diagnosis.
 Irish Vet. J., 35, 245

104. LE BOBINNEC, G. (1985):
Actualisation du traitement de l'insuffisance cardiaque
chez le chien.
Point Vét., 17, 197

105. LECHAT, P. und Y. GROSGOGÉAT (1984):
Efficacité et tolérance du traitement digitalique dans
l'insuffisance cardiaque.
Ann. Cardiol. Angéiol., 33, 203

106. LEE, D.C., R.A. JOHNSON, J.B. BINGHAM, M. LEAHY, R.E.
DINSMORE, A.H. GOROLL, J.B. NEWELL, H.W. STRAUSS und
E. HABER (1982):
Heart failure in outpatients: A randomized trial of
Digoxin versus placebo.
New Engl. J. Med., 306, 699

107. LEIER, C.V., P. HUSS, R.D. MARGORIEN und D.V. UNVERFERTH
(1983):
Improved exercise capacity and differing arterial and
venous tolerance during chronic Isosorbide Dinitrate therapy
for congestive heart failure.
Circulation, 67, 817

108. LEVINE, T.B. und J.N. COHN (1982):
Determinants of acute and long-term response to con-
verting enzyme inhibitors in congestive heart failure.
Amer. Heart J., 104, 1159

109. MANN, J.F.E. (1984):
Mechanisms of the antihypertensive action of Captopril.
Contr. Nephrol., 43, 171

110. MARKS, E.S., R.F. BING, H. THURSTON und J.D. SWALES (1980):
Vasodepressor property of the converting enzyme inhibitor
Captopril (SQ 14.225): The role of factors other than
renin-angiotensin blockade in the rat.
Clin. Sci., 58, 1

111. MASON, D.T. (1978):
Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure.
Amer. J. Med., 65, 106
112. MASON, D.T. (1978):
Symposium on vasodilator and inotropic therapy of heart failure.
Amer. J. Med., 65, 101
113. MASSIE, B.M., B.L. KRAMER und N. TOPIC (1982):
Acute and long-term effects of Captopril on left and right ventricular volumes and function in chronic heart failure.
Amer. Heart J., 104, 1197
114. MASSIE, B.M., B.L. KRAMER und N. TOPIC (1984):
Long-term Captopril therapy for chronic congestive heart failure.
Amer. J. Cardiol., 53, 1316
115. McCAA, R.E. und J.B. GILLESPIE (1984):;
Effects of Captopril and Enalapril on sodium excretion and blood pressure in sodium-deficient dogs.
Federation Proc., 43, 1336
116. McCALL, G., G. KAUFMANN und W.E. WEIRICH (1983):
Oral cardiac glycoside therapy in the dog.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 5, 753
117. McCARTHY, G. und H.A. LARKIN (1982):
Common heart diseases of dogs and cats.
II Treatment and prognosis.
Irish Vet. J., 36, 98

118. McINTOSH-BRIGHT, J. (1983):
Controversies in veterinary medicine: Is the long-term
use of Digitalis for treatment of low output failure
unwarranted?
J. Amer. Anim. Hosp. Assoc., 19, 233

119. MILLARD, R.W., G. GRUPP, I.L. GRUPP, J. DISALVA,
A. DE POVER und A. SCHWARTZ (1983):
Chronotropic, inotropic and vasodilator actions of
Diltiazem, Nifedipine and Verapamil.
Circulation Res., 52, 29

120. MORAILLON, R. (1975):
L'insuffisance cardiaque du chien.
Rec. Med. Vet., 151, 713

121. MORAILLON, R. (1975):
Sémiologie cardiaque clinique.
Rec. Méd. Vét., 151, 631

122. MORET, P. (1984):
Utilité des antagonistes du Calcium dans le traitement
de l'insuffisance cardiaque.
Rev. Thérapeutique, 41, 125

123. MULROW, C.D., J.R. FEUSSNER und R. VELEZ (1984):
Reevaluation of Digitalis efficacy. New light on an
old leaf.
Ann. Intern. Med., 101, 113

124. NICHOLLS, M.G., E.A. ESPINER, H. IKRAM und A. MASLOWSKI
(1981):
Haemodynamic and hormonal responses to Captopril withdrawal
in heart failure.
Clin. Research, 29, 227 A

125. NITENBERG, A. (1982):
 Les déterminants de la performance du ventricule gauche:
 De l'ultrastructure du myocarde à la contraction ventricu-
 laire.
 Rev. Prat. (Paris), 32, 479,

126. OHAYON, J., J.P. COLLE, L. LEDAIN und P. BESSE (1984):
 Traitement à long terme de l'insuffisance cardiaque sévère
 par le Captopril.
 Ann. Cardiol. Angéiol., 33, 239

127. OURBAK, P., M. PORNIN, J. MELANIDIS, S. BOUZIRI, J. ALLAL,
 P. SELLIER und P. MAURICE (1984):
 Effets aigus hémodynamiques et coronaires du Captopril
 dans l'insuffisance cardiaque chronique.
 Arch. Mal. Coeur, 77, 865

128. OVERLACK, A., K.O. STUMPE, M. KÜHNERT und I. HECK (1980):
 Altered blood pressure and renin responses to converting
 enzyme inhibition after aprotinin-induced kallikrein-
 kinin-system blockade.
 Clin. Sci., 59, 129 s

129. PACKER, M. (1984):
 Conceptual dilemmas in the classification of vasodilator
 drugs for severe chronic heart failure.
 Advocacy of a pragmatic approach to the selection of a
 therapeutic agent.
 Amer. J. Med., 76 (6A), 3

130. PACKER, M. (1983):
 New perspectives on therapeutic application of Nitrates
 as vasodilator agents for severe chronic heart failure.
 Amer. J. Med., 74, 61

131. PACKER, M. (1982):
 Selection of vasodilator drugs for patients with severe
 chronic heart failure: An approach based on a new
 classification.
 Drugs, 24, 64

132. PACKER, M., N. MEDINA, M. YUSHAK und J.MELLER (1983):
 Haemodynamic patterns of response during long-term
 Captopril therapy for severe chronic heart failure.
 Circulation, 68, 803

133. PEREZ, J.E., L. BORDA, R. SCHUCHLEIB und P.D. HENRY (1982):
 Inotropic and chronotropic effects of vasodilators.
 J. Pharmacol. Exp. Ther., 221, 609

134. PINAULT, L. und G. MILHAUD (1975):
 Les diurétiques.
 Rec. Méd. Vét., 151, 739

135. PIPKIN, F.B., E.M. SYMONDS und S.R. TURNER (1982):
 The effect of Captopril (SQ 14.225) upon mother and
 fetus in the chronically cannulated ewe and in the
 pregnant rabbit.
 J. Physiol. (London), 323, 415

136. PORTS, T.A., K. CHATTERJEE, P. WILKINSON, D. AVAKIAN
 und W.W. PARMLEY (1983):
 Trimazosin in chronic congestive heart failure: Improved
 left ventricular function at rest and during exercise.
 Amer. Heart J., 106, 1036

137. POUCHELON, J.L. (1975):
 Les anti-arythmiques.
 Rec. Méd. Vét., 151, 747

138. POUCHELON, J.L. (1980):
L'insuffisance cardiaque. Les conceptions therapeutiques
nouvelles.
Rec. Méd. Vét., 156, 521

139. POUCHELON, J.L. (1985):
Cardiologie,
cours magistral
année scolaire 1984/85

140. POUCHELON, J.L. und R. MORAILLON (1979):
Étude clinique d'un nouvel antiarythmisant chez le chien:
Le Chlorhydrate d'Apprindine.
Rec. Méd. Vét., 155, 533

141. RICHARD, C., J.-L. RICHARD, A. RIMAILHO, M. CONRAD und
P. ANZÉPY (1984):
Effects of Captopril on pulmonary haemodynamics.
Europ. J. Clin. Pharmacol., 27, 35

142. RIEGGER, G. A.J., G. LIEBAU, M. HOLZSCHUH, D. WITKOWSKI,
H. STEILNER und K. KOCHSIEK (1984):
Role of the renin-angiotensin system in the development
of congestive heart failure in the dog as assessed by chronic
converting-enzyme blockade.
Amer. J. Cardiol., 53, 614

143. ROMANKIEWICZ, J.A., R.N. BROGDEN, R.C. HEEL, T.H. SPEIGHT,
und G.S. AVERY (1983):
Captopril: An update review of its pharmacological
properties and therapeutic efficacy in congestive heart
failure.
Drugs, 25, 6

144. ROMMEL, A.J., A.M. PIERIDES und A. HEALD (1980):
Captopril elimination in chronic renal failure.
Clin. Pharmacol. Ther., 27, 282A

145. SCHAEFER, R.M. und A. HEIDLAND (1984):
 Captopril: Indications and clinical problems.
 Contr. Nephrol., 43, 182

146. SILBERNAGEL, S. und A. DESPOPOULOS (1979):
 Taschenatlas der Physiologie.
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

147. SOL, Ch. (1978):
 Les vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque.
 Gaz. Méd. de France, 85, 4187

148. SOLIGNAC, A. (1978):
 Le traitement de l'insuffisance cardiaque par les vasodilatateurs. II Applications cliniques.
 Nouv. Presse. Méd., 7, 1101

149. SOLIGNAC, A. (1978):
 Le traitement de l'insuffisance cardiaque par les vasodilatateurs. I Bases physiologiques. Différents vasodilatateurs.
 Nouv. Presse. Méd., 7, 1013

150. SPANN, J.F. (1982):
 Vasodilators in congestive heart failure.
 Clin. Ther., 4, 345

151. STUMPE, K.O., A. OVERLACK und R. KOLLOCH (1984):
 ACE-Hemmung: Ein pathophysiologisch begründetes Konzept zur Therapie der Hypertonie und der Herzinsuffizienz.
 Dtsch. Med. Wochenschr., 109, 1295

152. SWARTZ, S.L. und G.H. WILLIAMS (1982):
 Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins.
 Amer. J. Cardiol., 49, 1405

153. SWARTZ, S.L., G.H. WILLIAMS, N.K. HOLLENBERG, L. LEVINE,
R.G. DENHY und T.J. MOORE (1980):
Captopril-induced changes in prostaglandin production.
J. Clin. Invest., 65, 1257

154. TAYLOR, S.H. (1981):
Vasodilator treatment of heart failure.
Practitioner, 225, 1419

155. TOPIC, N., B. KRAMER und B. MASSIE (1982):
Acute and long-term effects of Captopril on exercise cardiac
performance and exercise capacity in congestive heart
failure.
Amer. Heart J., 104, 1172

156. VIDAL, R. (1983):
Dictionnaire, 59. Edition:
11, rue Quentin - Bauchart - 75384 Paris Cedex 08

157. VIDT, D.G., E.L. BRAVO und F.M. FOUAD (1982):
Captopril.
New Engl. J. Med., 306, 214

158. VLASSES, P.H., H. KOFFER, R.K. FERGUSON, P.J. GREEN und
G.E. McELWAIN (1981):
Captopril withdrawal after chronic therapy.
Clin. Exp. Hypertension, 3, 929

159. WAEBER, B., H.R. BRUNNER, D.B. BRUNNER, A-L. CURTET,
G.A. TURINI und H. GAVRAS (1980):
Discrepancy between antihypertensive effect and angiotensin
converting enzyme inhibition by Captopril.
Hypertension, 2, 236

160. WARREN, S.E. und G.S. FRANCIS (1978):
Nitroglycerin and nitrate esters.
Amer. J. Med., 65, 53

161. WHITNEY, J.C. (1967):
Cardiovascular pathology.
J. Small Anim. Pract., 8, 459

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W. Kraft danke ich herzlich für die jederzeit gewährte Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und für die wissenschaftliche Anleitung bei der Korrektur dieser Arbeit.

Herrn Prof. R. Moraillon danke ich für die Einrichtung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J.L. Pouchelon für die Überlassung des Themas, die stets nette und unermüdliche Betreuung bei der Versuchsdurchführung und die Hilfe bei der Beschaffung von Literatur.

Herrn Prof. Dr. Osterkorn danke ich für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern des Service de Médecine und der Bibliothek in Maisons Alfort, die mir mit ihrer Herzlichkeit und Hilfsbereitschaft ein angenehmes und lehrreiches Jahr in Frankreich ermöglicht haben.

Besonders danken möchte ich Frau U. Klein für die bereitwillige Übernahme der Schreibarbeiten.

Nicht zuletzt bin ich allen meinen Freunden zu großem Dank verpflichtet, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

LEBENS LAUF

Peter Neuhofer	geboren am 17. August 1954 in Nürnberg
Eltern	Josef Neuhofer Waltraut Neuhofer, geb. Palme
1960-1965	Grundschule in Allersberg
1965-1974	Neusprachliches Gymnasium in Hilpoltstein
22. Juni 1974	Abitur
1974-1975	Wehrdienst in Cham und Amberg
WS 1975/76	Studium der Landwirtschaft an der Technischen Universität Weihen- stephan
1976-1978	Ausbildung zum Med. Techn. Laboratoriumsassistenten an der Berufsfachschule in Regensburg
28. Juli 1978	Abschlußprüfung als Med. Techn. Laboratoriumsassistent
WS 1978/79-WS 1983/84	Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
06. März 1984	Tierärztliche Prüfung
30. März 1984	Approbation
1984	Beginn der vorliegenden Disserta- tion an der École Nationale Vétérinaire D'Alfort (Paris)
1986	Praxisassistent in einer priva- ten Tierklinik bei Kaiserslautern
1. Juli 1986	Niederlassung als praktischer Tierarzt in Neu-Ulm

